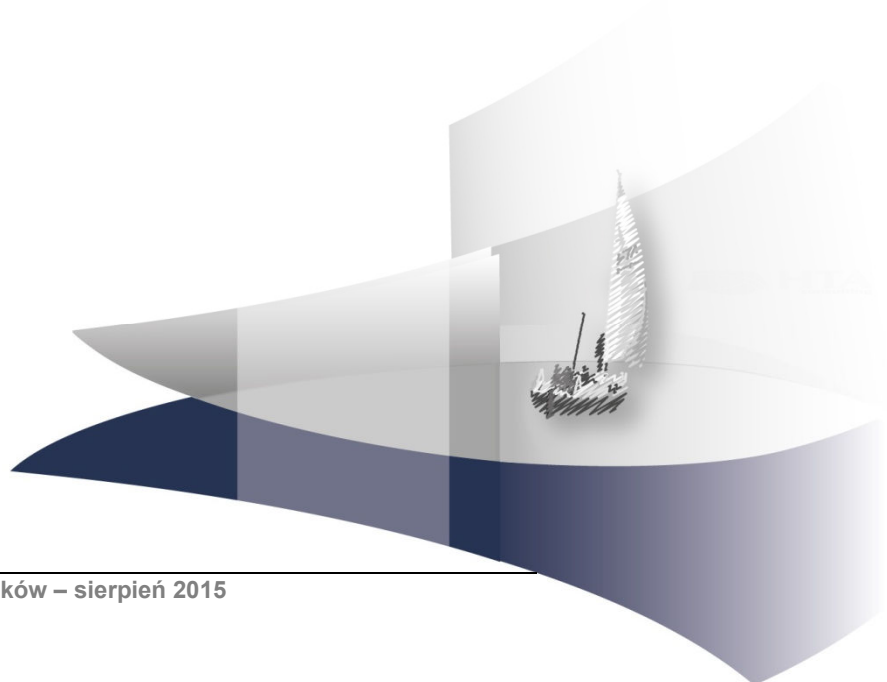


ANALIZA KLINICZNA

PEMBROLIZUMAB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	7
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu analiz	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
2.1. Definicja.....	14
2.2. Epidemiologia.....	14
2.3. Etiologia i patogenez.....	18
2.4. Rozpoznanie	19
2.4.1. Diagnostyka	19
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	21
2.5. Przebieg choroby	23
2.6. Rokowanie.....	23
2.7. Leczenie	24
2.7.1. Cele terapeutyczne	25
2.7.2. Leczenie czerniaka w stadium uogólnienia oraz czerniaków nieoperacyjnych	26
3. OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA	29
4. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ	30
4.1. Zalecenia ogólne.....	31
4.2. Zalecenia szczegółowe	31
4.2.1. Wytyczne polskie	31
4.2.2. Wytyczne z obszaru Europy.....	33
4.2.3. Wytyczne z obszaru Ameryki Północnej	35
4.2.4. Wytyczne z obszaru Australii	38
4.3. Podsumowanie wytycznych	38
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	39
5.1. Status refundacyjny w Polsce	39
5.2. Rekomendacje agencji HTA.....	40
6. KOSZTY TERAPII	44
6.1. Dawkowanie	44

6.2. Ceny leków	44
6.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	45
7. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	46
8. DEFINIOWANIE PICO I ZAKRESU ANALIZ.....	48
9. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII.....	53
9.1. Pembrolizumab (dawniej lambrolizumab).....	53
9.2. Ipilimumab	55
9.3. Wemurafenib	57
9.4. Dabrafenib.....	59
9.5. Dakarbazyna	61
9.6. Chemioterapia stosowana w terapii zaawansowanego czerniaka (analiza dodatkowa).....	63
10. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	67
10.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	67
10.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	67
10.2.1. Badania dla interwencji	67
10.2.2. Badania do porównania pośredniego.....	69
10.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	70
10.3.1. Strategia wyszukiwania.....	70
10.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	71
10.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	71
10.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	72
10.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	73
10.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	73
10.6. Analiza wyników.....	73
10.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	73
██	74
11. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	78
11.1. Wyniki przeszukań	78
11.1.1. Przeszukanie dla interwencji.....	78
11.1.2. Przeszukanie do porównania pośredniego	80
11.2. Charakterystyki badań włączonych do analiz	81
11.2.1. Badania dla interwencji.....	82
11.2.2. Badania włączone do porównania pośredniego.....	88
11.3. Analiza homogeniczności.....	90

11.3.1. Metodyka	90
11.3.2. Populacja	93
11.3.3. Komparatory.....	95
11.3.4. Dawkowanie.....	95
11.3.5. Punkty końcowe	96
11.3.6. Podsumowanie.....	97
12. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	99
12.1. I oraz II linia leczenia, pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem.....	99
12.1.1. Progresja choroby.....	99
12.1.2. Przeżycie całkowite.....	100
12.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	101
12.1.4. Analiza w podgrupach.....	102
12.1.5. Przerwanie terapii	104
12.1.6. Analiza bezpieczeństwa.....	105
.....	107
12.3. III linia leczenia, pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (analiza dodatkowa).....	113
12.3.1. Progresja choroby.....	113
12.3.2. Przeżycie całkowite.....	115
12.3.3. Odpowiedź na leczenie.....	116
12.3.4. Jakość życia.....	118
12.3.5. Analiza w podgrupach.....	119
12.3.6. Przerwanie terapii	120
12.3.7. Analiza bezpieczeństwa.....	121
12.4. Porównanie dawek PEMBR.....	125
12.4.1. Dane z badania KEYNOTE-001.....	125
12.4.2. Dane z badania KEYNOTE-002.....	125
13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	128
13.1. Komunikaty bezpieczeństwa.....	128
13.2. Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego	137
14. WNIOSKI KOŃCOWE	142
15. OGRANICZENIA.....	144
16. Dyskusja	145
17. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	149

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa, inaczej AlAT (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, inaczej AspAT (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DAB	Dabrafenib
DTIC	Dakarbazyne
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
IPI	Ipilimumab
irRC	Immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, nazywane także mRECIST (zmodyfikowane kryteria RECIST) (<i>immune-related response criteria</i>)
IPI-N	Pacjenci nieleczeni ipilimumabem (<i>Ipilimumab-naive</i>)
IPI-R	Pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (<i>Ipilimumab-refractory</i>)

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
mc.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
Nb	Liczebność populacji grupy badanej
Nk	Liczebność populacji grupy kontrolnej
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
pc.	Powierzchnia ciała
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (<i>Programmed cell death receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

Q2W, Q3W	Schemat leczenia obejmujący stosowanie terapii co odpowiednio 2 lub 3 tygodnie
RB	Korzyść względna (<i>Relative benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
S	Średni (GRADE)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	Wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
W	Wysoki (GRADE)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w ramach terapii pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy).

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy).

Interwencja

Oceniana technologia medyczna obejmuje monoterapię pembrolizumabem w zarejestrowanej dawce i schemacie: 2 mg/kg masy ciała (mc.) pacjenta, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 min. co 3 tygodnie (Q3W). Terapia powinna trwać do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

W ramach analizy przedstawiono wnioski płynące na podstawie danych dla dawki zarejestrowanej, a w przypadku jej braku dla dawki 10 mg/kg mc. Q3W; przeprowadzone analizy porównawcze obu dawek wskazały na brak istotnych różnic pomiędzy nimi.

Komparatory

Komparatory dla pembrolizumabu stanowią:

- dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka (I linia leczenia):
 - z mutacją BRAF: wemurafenib (WEM), dabrafenib (DAB),
 - bez mutacji BRAF: dakarbazyna (DTIC),
- dla populacji pacjentów uprzednio leczonych jedną linią terapii z powodu zaawansowanego czerniaka, nieobejmującą terapii ipilimumabem (II linia leczenia): ipilimumab (IPI),

Ze względu na obecną sytuację refundacyjną WEM i DAB w Polsce (dostęp tylko w I linii leczenia dla pacjentów z mutacją BRAF), można przewidywać, że rzeczywista praktyka kliniczna u chorych z mutacją BRAF będzie obejmować zastosowanie WEM lub DAB w I linii leczenia, a PEMBR w kolejnej linii leczenia. Z tego powodu WEM oraz DAB uznano za komparatory dodatkowe.

W ramach analizy przedstawiono dodatkowo także wyniki dla pacjentów leczonych PEMBR po niepowodzeniu terapii IPI. Komparatorem w tej populacji pacjentów jest chemioterapia standardowa.

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta,
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących PEMBR z komparatorami lub badań umożliwiających ich porównanie pośrednie.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa odrębne przeszukania nastawione na identyfikację badań klinicznych dla ocenianej interwencji (PEMBR) oraz na identyfikację badań dla komparatorów umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3 213 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 7 badań klinicznych, w tym:

- 2 badania RCT dla PEMBR:
 - 1 RCT dla porównania PEMBR vs IPI w I i II linii leczenia czerniaka u chorych niestosujących uprzednio IPI (KEYNOTE-006),
 - do analizy dodatkowej: 1 RCT dla porównania PEMBR vs CTH w III linii leczenia czerniaka u chorych po niepowodzeniu terapii IPI (KEYNOTE-002).
- 1 badanie nierandomizowane 1. fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek PEMBR w populacji mieszanej odnośnie do historii leczenia zaawansowanego czerniaka (KEYNOTE-001),
- 4 badania RCT umożliwiające dokonanie porównania pośredniego ██████████ z komparatorami w I linii leczenia czerniaka, z wykorzystaniem badania dla PEMBR vs IPI (KEYNOTE-006):
 - 1 RCT dla porównania WEM vs DTIC (BRIM-3),
 - 1 RCT dla porównania DAB vs DTIC (BREAK-3)
 - 1 RCT dla porównania DTIC vs IPI + DTIC (Robert 2011),
 - 1 RCT dla porównania IPI DTIC vs IPI (Hersh 2011).

Populację w badaniach dla PEMBR stanowili pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni oraz leczeni terapią nieobejmującą IPI (KEYNOTE-006, KEYNOTE-001) oraz pacjenci po niepowodzeniu terapii IPI (KEYNOTE-002, KEYNOTE-001). Przeprowadzona analiza homogeniczności badania KEYNOTE-006 oraz badań dla komparatorów wchodzących do porównania pośredniego wskazała na możliwość przeprowadzenia ██████████

Wyniki analizy skuteczności

I linia leczenia (pacjenci uprzednio nieleczeni) oraz II linia leczenia (pacjenci uprzednio leczeni jedną linią leczenia nieobejmującą terapii ipilimumabem)

[REDACTED]

W populacji pacjentów nieleczonych oraz leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (I i II linia terapii zaawansowanego czerniaka), zastosowanie PEMBR w porównaniu z IPI przyczyniło się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,58 [0,47; 0,72]) jak i przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,69 [0,52; 0,90]). Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji uwzględniające wpływ terapii na przeżycie pacjentów odpowiadają efektom także dla subpopulacji chorych leczonych PEMBR w II linii terapii.

Analiza dodatkowa: III linia leczenia (pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem)

Stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH w III linii leczenia, u pacjentów opornych na uprzednią terapię IPI, przyczyniło się do wydłużenia przeżycia wolnego od wystąpienia progresji lub zgonu (HR = 0,57 [0,45; 0,73]). Ponadto, w grupie stosującej PEMBR w porównaniu z CTH znamiennej mniej pacjentów doświadczyło progresji choroby (RR = 0,78 [0,74; 0,92]). Nie osiągnięto natomiast przyjętego progu wystąpienia 370 zgonów, co jest warunkiem przeprowadzenia analizy finalnej, w ramach której pierwszorzędowym punktem końcowym będzie przeżycie całkowite pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

PEMBR jest lekiem o typowym dla terapii immunologicznych profilu bezpieczeństwa. Ponadto, ze względu na sposób podawania leku, w trakcie terapii PEMBR występują reakcje związane z dożylnym podaniem preparatu. Profil bezpieczeństwa PEMBR jest akceptowalny. [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wykazano, że pembrolizumab stosowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w ramach terapii pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy).

Analiza kliniczna obejmuje populację odpowiadającą populacji z uzgodnionego, wnioskowanego programu lekowego (I oraz II linia leczenia czerniaka – pacjenci niestosujący uprzednio terapii ipilimumabem). Dodatkowo, aby pokazać pełne spektrum działania pembrolizumabu odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa, w ramach niniejszej analizy przedstawiono także dane dla populacji pacjentów nieobjętych programem lekowym (III linia leczenia czerniaka – pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu analiz

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Uzasadnienie wyboru PICO wraz z uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (Rozdz. 8).

Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • PEMBR w monoterapii w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia (2 mg/kg mc. Q3W)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • I linia: dakarbazyna, wemurafenib*, dabrafenib* • II linia: ipilimumab • dodatkowo III linia: chemioterapia**
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie pacjentów, progresja choroby, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, jakość życia

* terapie, które można zastosować tylko u chorych z mutacją BRAF. ** komparator ujęty w analizie dodatkowej Q3W – co trzy tygodnie, mc. – masa ciała

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Czerniak złośliwy (ang. *malignant melanoma*; ICD–10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Melanocyty znajdują się w warstwie podstawnej naskórka i odpowiadają za produkcję pigmentu – melaniny – w procesie melanogenezy w strukturach komórkowych nazywanych melanosomami. [3–6]

Czerniak może występować w trzech formach:

- czerniak skóry (ang. *cutaneous melanoma*: 91,2% przypadków),
- czerniak gałki ocznej (ang. *ocular melanoma*, *uveal melanoma*, *choroidal melanoma*: 5,3% przypadków),
- czerniak błon śluzowych (ang. *mucosal melanoma*: 1,3% przypadków). [3]

Istnieje również rozpoznanie przypisane do kodu D03 według klasyfikacji ICD–10 i dotyczy miejscowej postaci czerniaka (czerniak *in situ*) nieprzekraczającej naskórka i nienaciekającej. Ten rodzaj czerniaka nie jest przedmiotem niniejszej analizy i nie obejmuje wnioskowanej populacji pacjentów (chorzy z czerniakiem skóry lub czerniakiem błon śluzowych), zatem w dalszej części dokumentu termin **czerniak** będzie się odnosił do rozpoznania „czerniak złośliwy skóry lub błon śluzowych” (ICD-10: C43), co obejmuje znaczną większość przypadków czerniaka złośliwego. [7, 8]

2.2. Epidemiologia

Świat

Według danych zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) w ramach projektu Globocan, w 2012 roku odnotowano ponad 232 tys. przypadków zachorowań i ponad 55 tys. zgonów z powodu czerniaka skóry. Kraje bardziej rozwinięte charakteryzują się kilkukrotnie większym współczynnikiem zachorowań i zgonów aniżeli kraje mniej rozwinięte. Pod względem rozpowszechnienia, czerniak najczęściej występuje w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Europie, a najrzadziej w Azji Południowo-Wschodniej i w rejonie wschodniej części Morza Śródziemnego (tzw. *East Mediterranean*). Z kolei pośród krajów, Nowa Zelandia i Australia cechują się najwyższymi na świecie wartościami współczynników dla zachorowań i zgonów (Tabela 1). [9]

Tabela 1.
Epidemiologia czerniaka na świecie (Globocan 2012) [9]

Rejon	Zachorowania		Zgony	
	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany ^a	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany ^a
Ogólnie				
Świat	232 130	3	55 488	0,7
Unia Europejska (EU-28)	82 749	10,2	15 930	1,6
Kraje bardziej rozwinięte ^b	191 066	9,6	36 264	1,5
Kraje mniej rozwinięte ^c	41 064	0,8	19 224	0,4
Według regionów WHO				
Afryka	6 082	1,3	3 318	0,7
Ameryki	88 246	7,4	15 764	1,3
Wschodnia część Morza Śródziemnego	1 815	0,4	910	0,2
Europa	104 192	7,7	23 508	1,5
Azja Południowo-Wschodnia	4 012	0,2	2 183	0,1
Zachodni Pacyfik	27 772	1,1	9 802	0,4
Bliski Wschód i Północna Afryka	3 830	1,1	1 386	0,4
Kraje o największych współczynnikach				
Australia	12 265	34,9	1 642	4
Nowa Zelandia	2 473	35,8	377	4,7

a) W przeliczeniu na 100 000 osób.

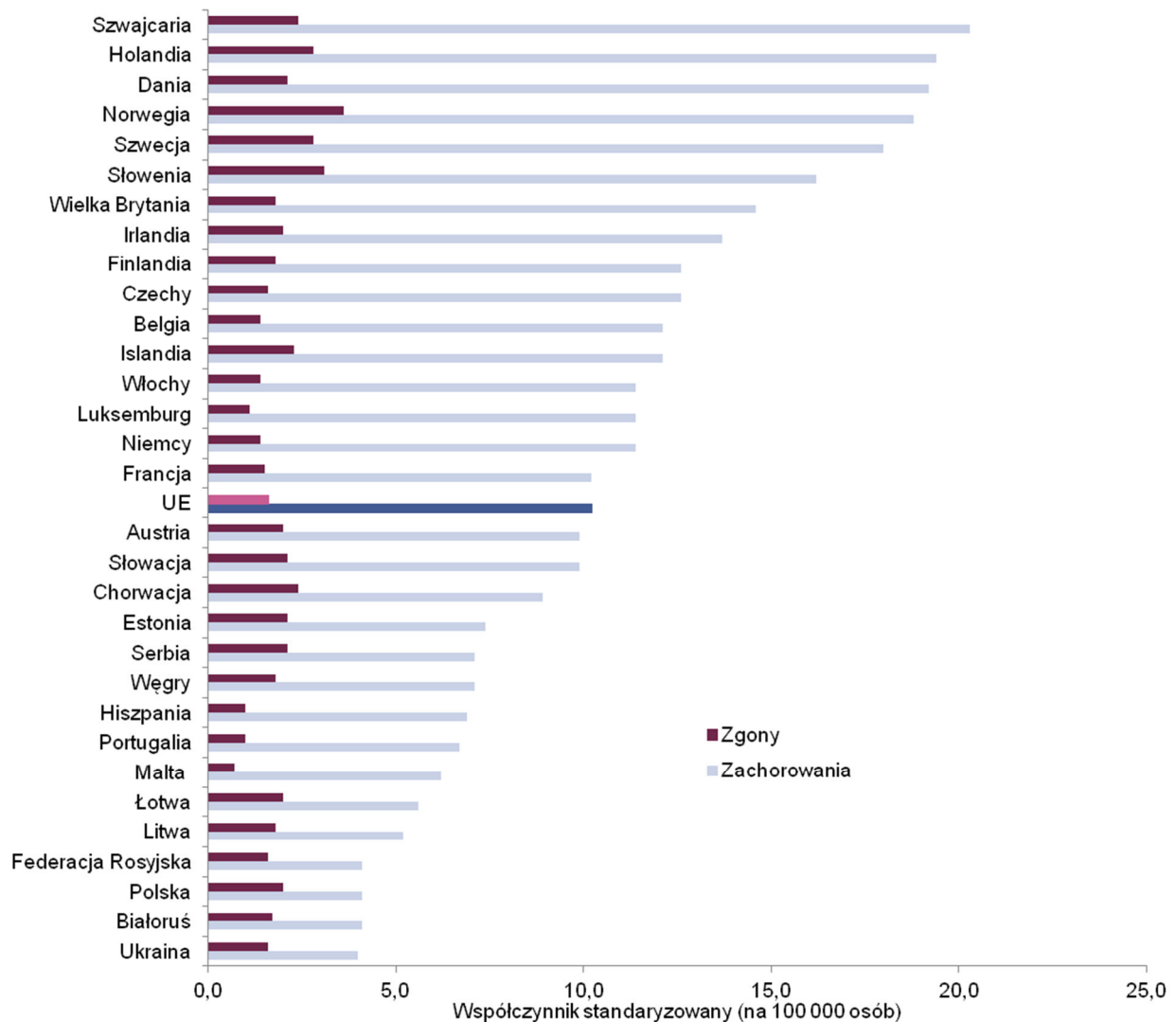
b) Kraje uwzględnione w tej kategorii to: kraje na terenie Europy, kraje na terenie Ameryki Północnej, Australia, Nowa Zelandia, Japonia.

c) Kraje uwzględnione w tej kategorii to: kraje na terenie Afryki, kraje na terenie Azji wyłączając Japonię, kraje na terenie Ameryki Łacińskiej, kraje leżące na Karaibach oraz w obrębie Melanezji, Mikronezji, Polinezji.

Europa

W Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano około 83 tys. zachorowań i 16 tys. zgonów związanych z czerniakiem skóry. Szwajcaria, Holandia i kraje północne wyróżniają się wysokimi wartościami współczynników standaryzowanych dla zachorowań i zgonów względem średniej UE oraz krajów Europy południowej (Rysunek 1). [9]

Rysunek 1.
Wskaźniki zachorowań i umieralności na czerniaka skóry w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (IARC) [9]



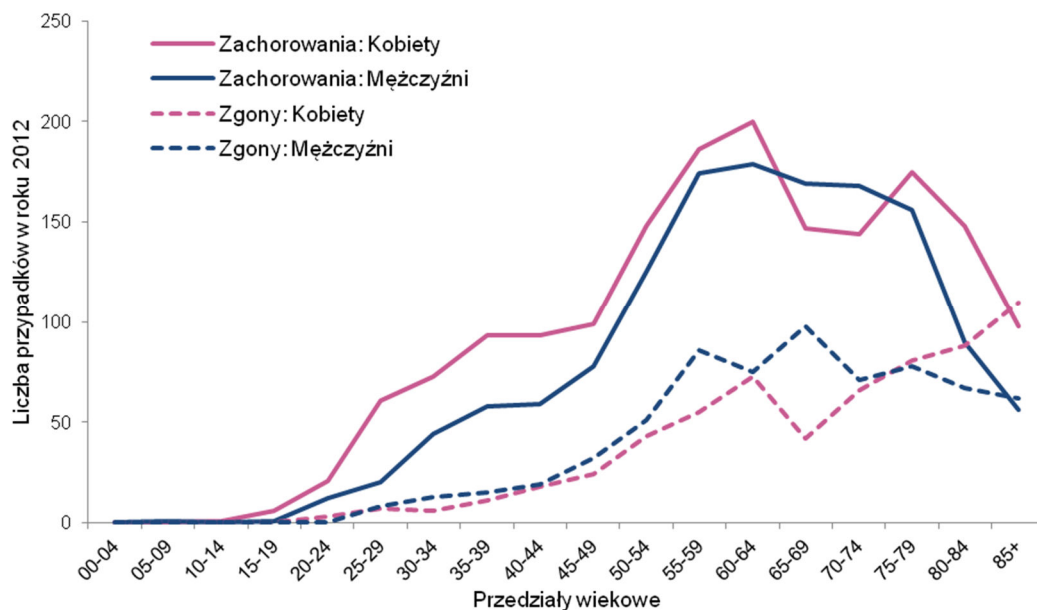
Polska

Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2012 roku odnotowano w Polsce 3 083 przypadki zachorowań na czerniaka skóry i 1 302 zgony z nimi związane. Nie odnaleziono danych dotyczących rozpowszechnienia czerniaka. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań i zgonów wskazują na różnice między płciami. Podczas gdy kobiety względem mężczyzn wykazują nieznacznie większy współczynnik zachorowalności, to z kolei cechują się mniejszym współczynnikiem zgonów. Zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn najczęściej czerniaka rozpoznaje się w grupie wiekowej powyżej 50 lat, co przekłada się na wzrost liczby zgonów w tym samym przedziale wiekowym (Tabela 2, Rysunek 2). [10]

Tabela 2.
Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry (C43) w Polsce w roku 2012 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [9, 10]

Płeć	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja światowa)
Zachorowania w 2012 roku		
Kobiety	1 693	5,1/100 000
Mężczyźni	1 390	4,9/100 000
Ogółem	3 083	4,9/100 000 ^a
Zgony w 2012 roku		
Kobiety	627	1,5/100 000
Mężczyźni	675	2,3/100 000
Ogółem	1 302	1,8/100 000

Rysunek 2.
Zachorowania i zgony z powodu czerniaka złośliwego skóry (C43) w zależności od wieku w Polsce w roku 2012, (Krajowy Rejestr Nowotworów) [10]



W 80% przypadków w momencie rozpoznania czerniaka choroba ma postać miejscowej zmiany. U 15% chorych czerniak diagnozowany jest w stadium miejscowego zaawansowania, natomiast u 5% pacjentów w stadium uogólnienia. Zatem łącznie zaawansowane stadium czerniaka III i IV rozpoznawane jest u 20% osób. Z kolei wyniki ankiety przeprowadzonej w czterech instytucjach onkologicznych w Polsce, specjalizujących się w leczeniu czerniaka, pokazały, że rozkład stadiów zaawansowania choroby wśród pacjentów prezentuje się w następujący sposób:

- stadium I – 30%,
- stadium II – 40%,
- stadium III – 25%, w tym nieoperacyjne stadium III – 15%;
- stadium IV – 5%. [11]

Odnosząc się do polskich danych epidemiologicznych z roku 2012, w którym odnotowano 3 083 przypadków czerniaka, szacunkowo spośród nich 617 było w stadium zaawansowanym (nieoperacyjne stadium III lub stadium IV). [6, 10]

2.3. Etiologia i patogeneza

Czerniak stanowi najbardziej agresywną formę raka skóry i jest wynikiem zbiegu wielorakich czynników. Proces transformacji nowotworowej nie jest wciąż w pełni poznany. Około 60% czerniaków rozwija się w skórze niezmienionej (czerniak *de novo*). Czerniak może również rozwinąć się na podłożu znamienia barwnikowego, co odpowiada za około 40% przypadków. Do zmian potencjalnie podlegających nowotworzeniu należą:

- znamiona melanocytowe – wynikające z nieprawidłowości w rozwoju skóry w okresie płodowym (ujawniają się w różnym okresie życia):
 - znamiona dysplastyczne (atypowe),
 - znamiona melanocytowe wrodzone,
 - znamiona łączące (brzeżne),
 - znamiona błękitne,
- plamy barwnikowe. [4]

Czynniki środowiskowe lub nabyte, które mogą się przyczynić do zachorowania obejmują:

- promieniowanie ultrafioletowe (UV), które jest najbardziej znanym i zbadanym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu czerniaka; wykazuje działanie mutagenne na DNA oraz wpływa niekorzystnie na mechanizmy obronne skóry; współdziałając z czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) prowadzi do utlenienia melaniny, która to z kolei w następstwie uszkodza DNA i blokuje śmierć komórkową (apoptozę) komórek przechodzących zmiany nowotworowe,
- immunosupresję (występującą np. u osób po transplantacji narządu), która wiąże się z 3–4-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania,
- wcześniejsze zachorowania na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub na inny nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka); ponadto osoby, które w dzieciństwie leczone były m.in. radioterapią z powodu nowotworu złośliwego (np. białaczka, nerwiak płodowy/zarodkowy (*neuroblastoma*)) są obciążone 2,4-krotnym ryzykiem zachorowania na czerniaka,
- okresową lub intensywną ekspozycję na promieniowanie UV np. w solariach; IARC w 2007 wykazał, że u osób, które przed 35 rokiem życia skorzystały z solarium po raz pierwszy, ryzyko zachorowania wzrosło o 75% w porównaniu z osobami, które nigdy nie skorzystały z solarium,
- chorobę Parkinsona – pojawiają się pierwsze wzmianki, iż może być również powiązana z zachorowaniem na czerniaka. [4, 12, 13]

Czynniki demograficzne i fenotypowe (fizyczne), mogące przyczynić się do zachorowania obejmują:

- skłonność do oparzeń słonecznych, jak i doświadczenie ciężkich oparzeń słonecznych w młodym wieku,
- jasną skórę, włosy o odcieniu jasnym lub rudym, oczy niebieskie, piegi (wiąże się to z od 2- do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania),
- płeć męską w przypadku krajów o wysokim współczynniku dla zachorowań (Australia, Nowa Zelandia),
- znamiona melanocytowe:
 - liczne – przy >100 znamionach ryzyko zachorowania zwiększa się 11-krotnie,
 - znamiona atypowe i zmieniające wygląd (11-krotny wzrost ryzyka zachorowania),
- skóra pergaminowa (*xeroderma pigmentosum*). [4, 14]

Czynniki genetyczne są określane na podstawie obserwowanych rodzinnych przypadków wystąpienia nowotworu (np. rodzinny zespół znamion atypowych, ang. *familial atypical mole syndrome*, FAMS), jak i coraz częściej badań genomowych próbek czerniaka. Na tej podstawie identyfikuje się mutacje, które związane są z ryzykiem zachorowania na czerniaka. Dotychczasowe badania wskazały na mutacje w genach CDKN2A (gen supresorowy; ang. *cyklin-dependent kinase inhibitor 2A*), genach związanych z wytwarzaniem barwnika (MC1R, ang. *melanocortin 1 receptor*, czy tyrozynazy), czy genie kinazy BRAF (ang. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*). Prace w kierunku identyfikacji mutacji związanych z transformacją nowotworową prowadzącą do czerniaka wciąż są w toku. [15]

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Często stosowanym systemem umożliwiającym wczesne rozpoznanie zmian mogących być czerniakiem jest amerykański system ABCD(E). Polega on na grupowaniu objawów klinicznych celem oceny niepokojącego znamienia. Skala przystosowana jest do użycia zarówno przez klinicystów, jak i pacjentów (Rysunek 3). [6, 14]

Rysunek 3.
Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E) [6, 14]

System ABCD(E)	<ul style="list-style-type: none"> • A (<i>assymetry</i>) - asymetria: czerniak jest asymetryczny względem każdej osi, jak i prezentuje obraz nieregularny złożony z wyniosłości • B (<i>borders</i>) - brzegi nierówne i postrzępione • C (<i>color</i>) - kolor różnorodny, nierównomiernie rozłożony, często z punktowymi depozytami barwnika • D (<i>diameter, dynamics</i>) - średnica >5mm lub dynamika zmian morfologicznych w guzie • E (<i>elevation, evolution</i>)^a - wyniosła powierzchnia, jakakolwiek niepokojąca zmiana w czasie (kolor, kształt)
-------------------	--

a) Kryterium E jest nieraz pomijane. Gdy jest uwzględnione, może dotyczyć wyniosłości znamiona, bądź jej zmiany w czasie.

Podstawowa diagnostyka czerniaka opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Celem wywiadu chorobowego jest uzyskanie informacji o zmianach zachodzących w okolicy znamion oraz identyfikacja potencjalnych czynników ryzyka. Badanie powinno obejmować całą skórę z uwzględnieniem miejsc trudno dostępnych (głowa, stopy itp.). [6]

We wstępnej diagnostyce zaleca się stosowanie metod dermoskopowych, tzn. metod opartych na stosowaniu urządzeń mikroskopowych pozwalających na oglądanie skóry w wielokrotnym przybliżeniu. Jedną z prostszych technik dermoskopowych o dużej czułości (96,3%) i swoistości (94,2%) jest trzypunktowa skala dermoskopowa, która wskazuje na podejrzenie czerniaka jeśli dwa z trzech kryteriów są spełnione:

1. asymetryczny rozkład struktur w obrębie zmiany,
2. atypowa siatka barwnikowa,
3. niebiesko-biały welon. [6, 16]

Podstawą rozpoznania czerniaka skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej zmiany barwnikowej – tzw. biopsja wycinająca (mikrostopniowanie I^o). W przypadku, kiedy biopsja nie jest możliwa do wykonania, zaleca się przeprowadzenie refleksyjnej laserowej skaningowej mikroskopii konfokalnej skóry. Dodatkowe badania diagnostyczne pozwalające na ocenę zaawansowania obejmują:

- podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)),
- badanie rentgenograficzne klatki piersiowej,
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i ewentualnie lokalnych węzłów chłonnych,
- badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych z objawami, np. z rozpoznaniem czerniaka w stopniu III lub z izolowanymi przerzutami do narządów odległych.

[6]

Wieloośrodkowe badania pokazały, że mikrostopniowanie II^o – biopsja najbliższego węzła chłonnego umiejscowionego na drodze spływu chłonki (tzw. węzła wartowniczego) umożliwia identyfikację chorych wysokiego ryzyka uogólnienia choroby, jak i pozwala na odpowiednie określenie stopnia zaawansowania choroby. Obserwuje się, że u 70% chorych rozsiew do odległych narządów jest poprzedzony zmianami przerzutowymi w regionalnych węzłach chłonnych. Chłonka z danego obszaru skóry spływa do różnych, ale konkretnych węzłów chłonnych, stąd najczęściej pierwsza zmiana przerzutowa czerniaków ma miejsce w węzle wartowniczym. Biopsja węzła wartowniczego stanowi zatem ważne narzędzie diagnostyczne służące określeniu stopnia zaawansowania czerniaka. [7]

Z uwagi, że poszczególne podtypy czerniaka charakteryzują się specyficznymi mutacjami, można dokonać weryfikacji obecności zaburzeń molekularnych. Jednak nie zaleca się wykonywania badań genetycznych u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów. [6]

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

System klasyfikacji oceny zaawansowania klinicznego czerniaka obowiązuje od 2010 roku i został opracowany przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* na podstawie analizy danych ponad 38 000 chorych na czerniaka. Wskazanie kategorii zaawansowania czerniaka jest niezbędne do określenia i rozpoczęcia właściwego leczenia. Ocena zaawansowania opiera się na systemie TNM (Tabela 3), który uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – grubość nacieku guza w przeliczeniu na milimetry; cecha z podkategoriami zależnymi od obecności owrzodzeń i wielkości indeksu mitotycznego (a, b),
- cecha N – liczbę węzłów chłonnych z przerzutami; ponadto definiuje się rodzaj przerzutu (mikro–, makro–, *in transit*), aby określić podkategorię cechy (a, b, c),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; cecha z podkategoriami wyznaczanymi przez stężenia LDH w surowicy (a, b, c). [6, 17]

Wartość danej cechy i jej układ z pozostałymi stają się podstawą do identyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka w obrazie klinicznym lub patologicznym (Tabela 4) [6, 17]

Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Z tego powodu z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych. Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po radykalnej limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu). [6]

Tabela 3.
Kategorie systemu TNM do oceny stopnia zaawansowania czerniaka według TNM AJCC [6]

Cecha		Charakterystyka	
Cecha T		Grubość nacieku	(Mikro) owrzodzenie/mitozy
Tis (<i>In situ</i>)		ND	
T1	≤1 mm	a - bez owrzodzenia + indeks mitotyczny <1 mm ² b - z owrzodzeniem lub indeks mitotyczny ≥1 mm ²	
T2	1,01–2 mm	a - bez owrzodzenia b - z owrzodzeniem	
T3	2,01–4 mm	a - bez owrzodzenia b - z owrzodzeniem	
T4	>4 mm	a - bez owrzodzenia b - z owrzodzeniem	
Cecha N		Liczba węzłów chłonnych z przerzutami	Typ przerzutu
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych		ND
N1	1	a - mikroprzerzut b - makroprzerzut	

Cecha	Charakterystyka	
N2c	2–3	a - mikroprzerzut
		b - makroprzerzut
		c - przerzuty <i>in-transit</i> / guzki satelitarne bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłowy a bo przerzuty <i>in-transit</i> / guzki satelitarne z jednoczesnym przerzutami do węzłów chłonnych	ND
Cecha M	Umiejscowienie przerzutów	Stężenie LDH w surowicy
M0	Bez przerzutów odległych	ND
M1a	Skóra, tkanka podskórna i/lub węzły chłonne poza regionalnym splotem	Prawidłowe
M1b	Płuca	Prawidłowe
M1c	Inne niż ww narządy trzewne	Prawidłowe
	Każde umiejscowienie	Podwyższone

TNM: tumor – guz (pierwotny), nodus – węzeł (chłonny), metastases – przerzuty (odległe); LDH – dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 4.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka według TNM AJCC [6]

Stopień	T	N	M
Stopnie kliniczne			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2b	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III ^a	Każdy T	>N0	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M
Stopnie patologiczne			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2b	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–4a	N1a	M0
		N1b	
IIIB	T1–4a	N1a, N2a	M0
		N1b, N2b, N2c	
IIIC	T1–4b	N1b, N2b, N2c	M0
		Każdy T	
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1

TNM: tumor – guz (pierwotny), nodus – węzeł (chłonny), metastases – przerzuty (odległe);

a) Nie ma podgrup w stopniu III w stopniowaniu klinicznym.

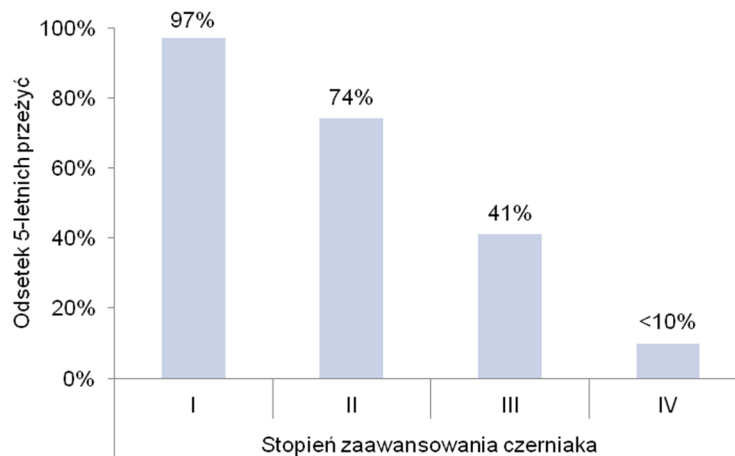
2.5. Przebieg choroby

We wczesnej postaci czerniaka, który dotyczy 80% przypadków rozpoznań, zmiany skóry cechują się asymetrią, wielobarwnością, nieregularnością granic ze skórą niezmienioną i są płaskie. Nieraz powiększenie węzłów chłonnych jest pierwszym symptomem czerniaka. Czerniak w postaci zaawansowanej (około 20% rozpoznań) przybiera kształt uwypuklony, a zmiana nowotworowa często jest owrzodziła z wysiękiem surowiczo-krwistym. W dalszym przebiegu choroby, czerniak przechodzi w kolejne, głębsze warstwy skóry oraz zaczyna mieć przerzuty do węzłów chłonnych. Drogą naczyń chłonnych i krwionośnych przerzuty docierają do bardziej odległych narządów. [4, 6]

2.6. Rokowanie

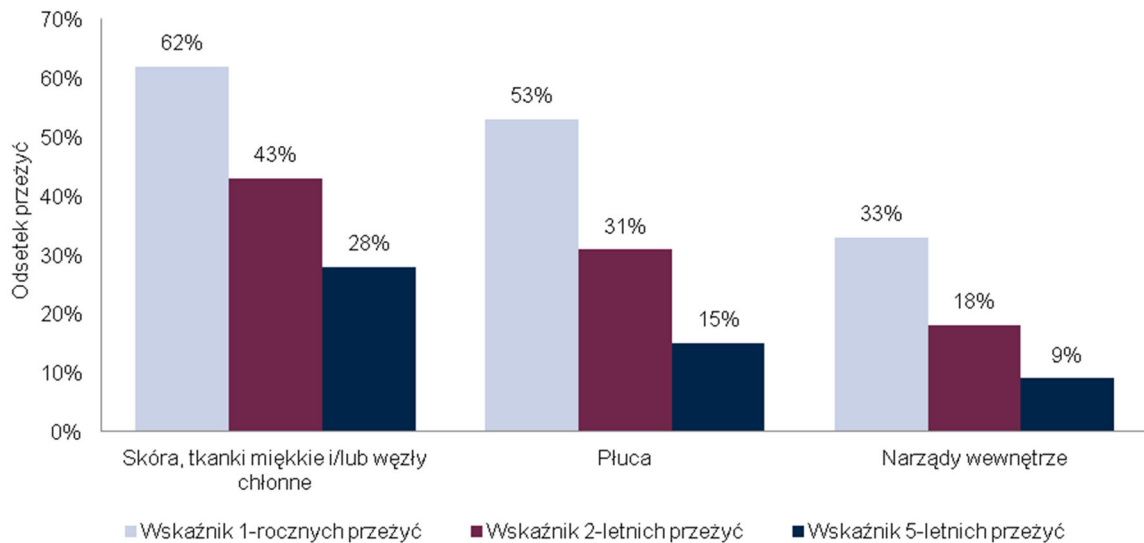
Cechy prognostyczne u chorych na czerniaka bez przerzutów to: grubość ogniska pierwotnego w milimetrach według Breslawa, obecność owrzodzenia na powierzchni zmiany i liczba mitoz (tzw. indeks mitotyczny, czyli liczba komórek w podziale na 1mm²). W zależności od ich wystąpienia, ryzyko nawrotu miejscowego zamyka się w przedziale 3–15%. Wskaźnik 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania klinicznego, jak przedstawiono poniżej (Rysunek 4). [4, 6]

Rysunek 4.
Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem czerniaka [4]



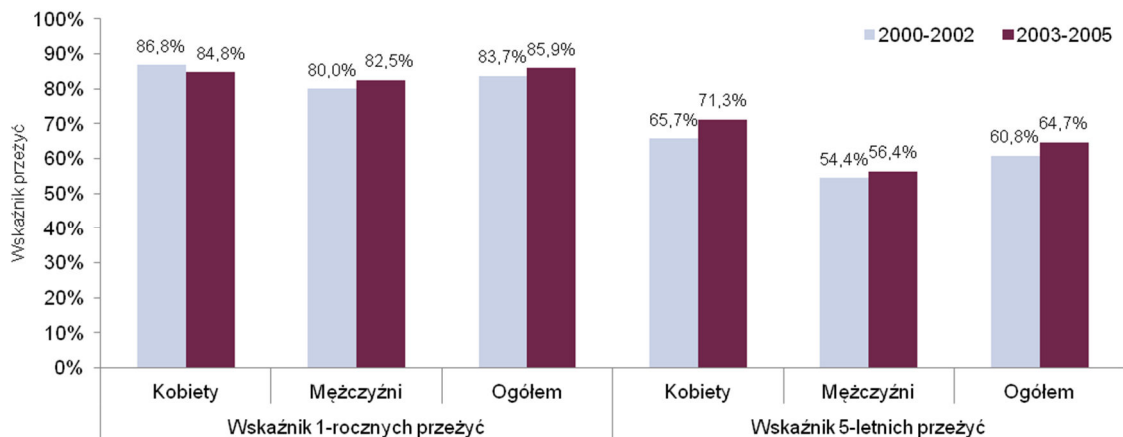
Szczególnie niekorzystne rokowania obserwuje się u pacjentów w IV stadium zaawansowania z stwierdzonymi przerzutami odległymi. W zależności od docelowej tkanki przerzutu, odsetek przeżyć znacznie się różni. Najlepiej rokujące są przerzuty odległe w obrębie skóry, jak i do tkanek miękkich czy węzłów chłonnych (Rysunek 5). [18]

Rysunek 5.
Odsetki przeżyć w zależności od lokalizacji przerzutów odległych [18]



Obserwuje się różnice między płciami w przypadku wartości 1-letnich i 5-letnich wskaźników przeżywalności. Jak zilustrowano poniżej (Rysunek 6), wartości wskaźnika 1-letniej przeżywalności są nieznacznie większe dla kobiet niż mężczyzn. Różnice pogłębiają się jednak w przypadku wartości wskaźnika 5-letnich przeżywalności: u mężczyzn oscyluje w okolicy 54,4%–56,4%, podczas gdy dla kobiet w znacznie wyższym zakresie 65,7%–71,3%. [19]

Rysunek 6.
Wskaźniki 1-letnich i 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u chorych na czerniaka skóry [19]



2.7. Leczenie

Wybór metody leczenia czerniaka jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. W przypadku czerniaka we wczesnym stadium leczenie chirurgiczne okazuje się zwykle wystarczające. Dla przypadków bardziej zaawansowanych należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które uwzględnia metody jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane. [6]

2.7.1. Cele terapeutyczne

Do oceny skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem do progresji oraz z przeżyciem całkowitym, m.in.:

- OS (*overall survival*) – całkowite przeżycie; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; czas od randomizacji do nastąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do nastąpienia progresji choroby. [20–22]

Ponadto stosuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, m.in.:

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja objętości nowotworu o określoną wartość (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od chwili, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [20–22]

W większości badań klinicznych, w których oceniane są terapie nowotworowe, do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Kryteria RECIST stanowią standard oceny odpowiedzi w badaniach, umożliwiają monitorowanie skuteczności leczenia oraz ułatwiają komunikację między ośrodkami, w których prowadzona jest terapia. Standardowe kryteria zostały opracowane i opublikowane w lutym 2000 roku, a następnie zaktualizowane w 2009 roku. Obecnie, zarówno w badaniach, jak i praktyce klinicznej, zalecane jest stosowanie uaktualnionej wersji 1.1 kryteriów RECIST. Aby móc korzystać z kryteriów RECIST, pacjent musi posiadać nowotwór możliwy do diagnozowania przy pomocy RTG, TK lub MRI. W tej metodzie, ocenie podlega każda nowo pojawiająca się lub ulegająca ewolucji zmiana nowotworowa (Tabela 5). [20]

Immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ujęte są w metodzie irRC (*immune-related response criteria*). W tej metodzie, odpowiedź na leczenie opisywana jest poprzez zmianę objętości nowotworu (*tumor burden*), czyli sumy wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych ulegających ewolucji. Kryteria irRC zostały opracowane przez WHO w celu ujednoczenia charakterystyk skuteczności immunoterapii i ułatwienia porównań między nimi. Dzięki nim możliwy jest opis mieszanych odpowiedzi na leczenie, gdy u pacjenta pojawiają się nowe zmiany nowotworowe, podczas gdy inne ulegają zanikowi lub poszerzają się. Dodatkowo metoda irRC umożliwia bardziej dokładne odzwierciedlenie odpowiedzi na leczenie w przypadku, gdy pomimo początkowego wzrostu zmiany nowotworowej następuje stabilizacja lub ustąpienie choroby (Tabela 5). [21]

Zmodyfikowane kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (mWHO, ang. *modified World Health Organization criteria*) umożliwiają ocenę odpowiedzi na leczenie poprzez porównanie sum dwuwymiarowych pomiarów zmian nowotworowych stanowiących przedmiot oceny (Tabela 5). [23]

Tabela 5.
Opis kryteriów oceny stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [20, 21, 23]

Punkt końcowy	RECIST 1.1	irRC (mRECIST)	mWHO
Całkowita odpowiedź (CR)	<ul style="list-style-type: none"> zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR. 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub niemierzalnych, brak wystąpienia nowych) stwierdzony podczas dwóch kolejnych ocen stanu pacjenta, przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zanik wszystkich zdiagnozowanych zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny.
Częściowa odpowiedź (PR)	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR. 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% spadek objętości guza względem wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>).
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawanej za wystąpienie PD. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 25% wzrost objętości guza w porównaniu z wartością nadir (najniższa zaobserwowana objętość guza w dowolnym punkcie czasowym), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 25% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej.
Stabilna choroba (SD)	<ul style="list-style-type: none"> brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów. 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykazania 50% spadku objętości guza w porównaniu z wartościami z punktu początkowego, brak możliwości wykazania 25% wzrostu objętości guza w porównaniu z wartością nadir. 	<ul style="list-style-type: none"> brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD.

2.7.2. Leczenie czerniaka w stadium uogólnienia oraz czerniaków nieoperacyjnych

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne zalecane jest w takich przypadkach jak zmiany wtórne czy zmiany odległe, które są nieliczne, zaobserwowane nie wcześniej niż 12 miesięcy od ukończenia pierwotnego leczenia i skupione w jednym rejonie (narządzie). Postępowanie w przypadku zmian nieoperacyjnych uzależnione jest od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Jeśli ich obecność

zostanie potwierdzona, w zależności od ich liczby i lokalizacji, należy zdecydować się na interwencję chirurgiczną bądź radioterapię celem opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. [4, 6]

Radioterapia

Radioterapia w leczeniu czerniaka jest stosowana w następujących przypadkach:

- dyskwalifikacja chorego do zabiegu operacyjnego,
- brak zgody chorego na zabieg operacyjny,
- jako leczenie miejscowe w przypadkach braku możliwości wykonania zabiegu radykalnego,
- jako leczenie uzupełniające zabieg operacyjny,
- paliatywnie, w przypadku przerzutów do kości. [6, 24]

Chemioterapia

Z uwagi na niski poziom odpowiedzi na leczenie chemioterapeutyczne (CTH) u chorych, nie jest ono stosowane rutynowo jako metoda uzupełniająca do leczenia chirurgicznego, znajduje jednak zastosowanie w leczeniu paliatywnym. W takim przypadku celem terapii jest złagodzenie objawów związanych z chorobą nowotworową. Spośród leków cytotoksycznych, dakarbazyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Polsce w zaawansowanym czerniaku i stosowanym w monoterapii, jak i w schematach wielolekowej CTH. [6, 24]

Immunoterapia

Immunoterapia jest obecnie dynamicznie rozwijającą się metodą w leczeniu czerniaka. W ramach immunoterapii istnieją doniesienia na temat stosowania: szczepionki przeciwnowotworowej, przeciwciał oraz cytokin. Szczepionki oraz niespecyficzne stymulanty układu odpornościowego (np. *Bacillus Calmette-Guerin*) nie przyniosły oczekiwanych efektów klinicznych. Stosowanie wysokiej dawki cytokiny interleukiny-2 (IL-2), służące aktywacji cytotoksycznych limfocytów T jest ograniczone znaczną toksycznością, wysokim kosztem i niskim stopniem odpowiedzi u pacjentów, aczkolwiek IL-2 przyczynia się do długotrwałej remisji wśród małej populacji pacjentów. Z kolei, niedawno wprowadzone do leczenia zaawansowanego czerniaka przeciwciało ipilimumab blokujące obecny na powierzchni limfocytów T antygen CTLA-4 (ang. *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*) pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie, ma także niską autoimmunologiczną toksyczność. Innym białkiem powierzchniowym limfocytów T, który hamuje ich aktywację podczas rozpoznania antygeny obecnego na komórkach nowotworowych, jest receptor PD-1 (ang. *programmed cell death-1*, PD-1). Pembrolizumab, przeciwciało wiążące się do receptora PD-1 przeciwdziała jego interakcjom z inhibitującym antygenem a tym samym sprzyja aktywacji limfocytów T. [6, 15, 25]

Terapie celowane

Dostępność terapii celowanych zwanych również leczeniem ukierunkowanym molekularnie jest zależna od możliwości identyfikacji mutacji czy aberracji molekularnych charakterystycznych dla danej choroby. Wyniki badania genomowych w 2002 roku pozwoliły na identyfikację punktowej mutacji, która powoduje pojedynczą substytucję aminokwasową w domenie kinazowej białka BRAF (V600), prowadząc do ciągłej aktywacji białka. Białko to przynależy do kaskady sygnałowej MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*), która odpowiada za regulację proliferacji i wzrostu komórek. Mutację tą wykrywa się u około 45% [11] pacjentów z czerniakiem. Najpowszechniejsza jest mutacja BRAF V600E, która dotyczy 73%–91% pozytywnych diagnoz, dalej mutacja V600K (7%–20%) a najrzadziej identyfikuje się mutację V600D. Konsekwencją odkrycia mutacji było opracowanie inhibitorów, które z dużą specyficznością blokują działanie zmutowanego białka – wemurafenibu i dabrafenibu. Wyniki badań pokazują, że efektywność leczenia jest ograniczona do pacjentów z wyżej wspomnianą mutacją i jest krótkotrwała, gdyż nowotwór nabiera oporności lekowej. Innym przykładem inhibitora celującego w białka sygnałowe kaskady MAPK jest trametynib, który blokuje działanie białka MEK będącego substratem białka BRAF. [15, 26, 27]

Z kolei imatynib jest inhibitorem receptora c-kit o funkcji kinazy tyrozynowej aktywowanego przez ligand czynnik wzrostu komórek macierzystych (ang. *stem cell factor, SCF*), który uruchamia kaskady MAPK i PI3K (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase*). Receptor c-Kit uczestniczy w procesie dojrzewania melanocytów i jego mutacje prowadzące do nadaktywności są obserwowane w czerniaku wywodzącym się z błony śluzowej, skóry zniszczonej ekspozycją na UV lub umiejscowionym na kończynach. [15, 28]

3. OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA

Przeżycie całkowite (OS), które definiuje się jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu jest jednym z podstawowych punktów końcowych stosowanych w randomizowanych badaniach dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego kolejne stosowane linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. Ponadto dla uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat. Tak długi okres obserwacji jest niekorzystny w przypadku badań z zakresu onkologii. Z tego względu poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) OS, które:

- powinny być uzyskiwane wcześniej niż OS (istotne ze względu na wcześniejszą rejestrację nowych leków),
- powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS. [29, 30]

W badaniach dotyczących między innymi czerniaka, akceptowanym i często stosowanym zastępczym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. Ze względu na wymienioną wyżej istotę zależności między pierwotnym punktem końcowym, a jego surogatem poszukiwano opracowań wtórnych oceniających związek pomiędzy OS i PFS. [29, 31].

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Flaherty 2014), w którym przedstawiono wyniki metaanalizy badań randomizowanych dotyczących czerniaka. W badaniach jako punkty końcowe stosowano OS oraz PFS. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, iż PFS stanowi istotny klinicznie zastępczy punkt końcowy OS (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyka przeglądu oceniającego zastosowanie PFS jako surogat w badaniach nad czerniakiem

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Flaherty 2014 [32]	Ocena wykorzystania PFS jako wiarygodnego zastępczego punktu końcowego OS w ocenie efektów leczenia zaawansowanego czerniaka	Bazy: Medline, Embase, Cochrane, NHSEED, INAHTA, (8.04, 15.06, 8.09 2013), abstrakty konferencyjne: ASCO 2012, ASCO 2013, ESMO (2.07. 2013)	OS, PFS	12 RCT ^a (4416)	PFS może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy (surogat) dla OS w badaniach nad zaawansowanym czerniakiem

a) Włączano badania RCT, w których ramię kontrolne stanowiła terapia dakarbazyną.

4. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano 16 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia czerniaka złośliwego w stadium nieoperacyjnym (III) i uogólnienia (IV). Dwa spośród odnalezionych dokumentów zostały opracowane w Polsce, natomiast pozostałe zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe. Zestawienie zidentyfikowanych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka w III–IV stadium

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polska			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku skóry (aktualizacja 2014)	2013	[6]
Konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Diagnostyka i leczenie czerniaka	2014	[33]
Europa			
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku skóry	2012	[34]
European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2012	[35]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności ipilimumabu w terapii zaawansowanego czerniaka (leczenie pierwszej linii)	2014	[36]
	Ocena skuteczności ipilimumabu w terapii zaawansowanego czerniaka (leczenie drugiej linii)	2012	[37]
	Ocena skuteczności wemurafenibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600	2012	[38]
	Ocena skuteczności dabrafenibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF 600	2014	[39]
	Ocena i postępowanie w czerniaku	2015	[40]
Institut National du Cancer (INC) i Société Française de Dermatologie (SFD)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w uogólnionym czerniaku skóry (bez przerzutów do mózgu)	2014	[41]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO / OeGHO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2014	[42]
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2013	[43]
Ameryka Północna			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku	2015	[44]
National Cancer Institute (NCI) 2015	Zalecenia terapii w czerniaku w stopniu III i IV	2015	[45]
Alberta Health Services, Alberta	Zalecenia postępowania terapeutycznego	2013	[46]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Provincial Cutaneous Tumour Team (AHS CTT)	w nieoperacyjnym czerniaku w III stopniu zaawansowania i czerniaku uogólnionym		
Australia			
The Royal Australian College of General Practitioners Australian Family Physician (RACGP AFP) 2012	Czerniak – wytyczne dla lekarzy	2012	[47]

4.1. Zalecenia ogólne

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje na potrzebę przeprowadzania odpowiednich testów wykrywających mutacje u pacjentów chorych na czerniaka. Tego typu testy powinny poprzedzać dobór odpowiedniej i zindywidualizowanej terapii. Podstawowym zaleceniem jakie uwzględniają wytyczne jest leczenie systemowe lub udział pacjenta w prowadzonych badaniach klinicznych. Wśród preferowanych opcji leczenia czerniaka w stadium III lub IV wymieniane są:

- inhibitory kinazowe (wemurafenib, dabrafenib),
- przeciwciała monoklonalne (najczęściej ipilimumab),
- leczenie cytostatyczne (najczęściej dakarbazyna).

Wśród preferowanych opcji leczenia czerniaka uogólnionego pojawiają się również nowe leki (przeciwciała monoklonalne) takie jak pembrolizumab oraz niwolumab.

4.2. Zalecenia szczegółowe

4.2.1. Wytyczne polskie

4.2.1.1. PTOK 2013 (aktualizacja 2014)

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013, w Polsce wyniki leczenia chorych na czerniaka skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadowolające – obecnie mediana przeżycia przekracza 10 miesięcy, ale 5-letnie przeżycia dotyczą około 10% chorych. [6]

Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD-1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Podstawowym zaleceniem dotyczącym pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV jest rozważenie możliwości udziału w badaniach klinicznych. [6]

Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Specyficzny mechanizm odpowiedzi na ipilimumab powoduje, iż korzyści

z jego zastosowania pacjenci odnoszą dopiero po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ogranicza to zastosowanie ipilimumabu do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności, powolnym przebiegu choroby oraz przy braku chorób autoimmunologicznych. [6]

PTOK zaznacza, że przyszłość immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka związana jest z zastosowaniem blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1. Działające zgodnie z tym mechanizmem leki takie jak pembrolizumab i niwolumab wykazują w badaniach długotrwałe korzyści kliniczne zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem. [6]

W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib). Wemurafenib wykazuje w badaniach istotnie zwiększoną skuteczność w porównaniu z dakarbazyną, przy czym jego stosowanie jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, a szczególnie ze zwiększonym ryzykiem wtórnych nowotworów skóry. Dabrafenib charakteryzuje się skutecznością zbliżoną do wemurafenibu, jednocześnie jego stosowanie wiąże się z występowaniem innego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z wemurafenibem (np. mniejszy odsetek występowania raka płaskonabłonkowego w przypadku stosowania dabrafenibu). Inną zalecaną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z mutacją BRAF jest leczenie z wykorzystaniem trametyny (inhibitora MEK). Udowodniono, że skojarzenie dabrafenibu i trametyny wydłuża znamienne przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie ogólne w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. [6]

W sytuacji, gdy udział w badaniach klinicznych lub zastosowanie leków o charakterze czynników biologicznych nie jest możliwe, zalecanym sposobem leczenia osób z czerniakiem w stadium III i IV jest leczenie cytotoksyczne z zastosowaniem dakarbazyny. Dakarbazyna jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi 4 miesiące). Jedynym zarejestrowanym schematem stosowania dakarbazyny jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²; możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850–1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce. Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. [6]

Polskie wytyczne wskazują na niską skuteczność stosowania IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z IFN α , jak również niską skuteczność immunochemioterapii. [6]

4.2.1.2. Wytyczne Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii onkologicznej (2014)

Zgodnie z wytycznymi Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii onkologicznej u pacjentów z nieoperacyjnym i uogólnionym czerniakiem zaleca się leczenie systemowe lub udział w badaniu klinicznym. [33]

4.2.2. Wytyczne z obszaru Europy

4.2.2.1. ESMO 2012

Wytyczne ESMO z 2012 roku wskazują na potrzebę dokonywania diagnostyki u chorych na zaawansowanego czerniaka (stadium III lub IV) pod względem obecności mutacji w obrębie BRAF, NRAS, c-KIT, GNA11 lub GNAQ. Analiza taka jest zalecana przed dokonaniem wyboru sposobu leczenia i włączenia pacjenta do odpowiedniego badania klinicznego. [34]

Wśród obecnie dostępnych terapii ipilimumab oraz wemurafenib (w przypadku mutacji BRAF V 600) są uważane za najbardziej optymalne sposoby leczenia pacjentów z czerniakiem w stadium III i IV. W sytuacji gdy udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie powyższych leków jest niemożliwe ESMO zaleca stosowanie chemioterapii (dakarbazyne, temozolomid, taksany, fotemustyna, pochodne platyny i inne) lub immunoterapii (IFN α , IL-2) lub ich kombinacji. Gdy przebieg choroby jest agresywny dopuszczalne jest zastosowanie w II linii leczenia polichemioterapii (paklitakselu z karboplatiną lub cisplatiną z windezyną i dakarbazyną). Jednak nie ma dowodów potwierdzających większą skuteczność polichemioterapii nad monochemioterapią. [34]

4.2.2.2. EDF, EADO i EORTC 2012

Wytyczne opracowane w 2012 roku wspólnie przez *European Dermatology Forum* (EDF), *European Association of Dermato-Oncology* (EADO) i *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) podkreślają znaczenie analizy chorych na czerniaka zaawansowanego pod względem występowania mutacji BRAF i c-KIT, co ma istotne znaczenie w wyborze właściwego postępowania terapeutycznego. [35]

U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 zalecane jest stosowanie:

- wemurafenibu (inhibitor BRAF),
- dabrafenibu (inhibitor BRAF),
- trametynibu (inhibitor MEK),
- leczenie skojarzone dabrafenib + trametynib. [35]

U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT zalecane jest zastosowanie imatynibu, który znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych we wskazaniu czerniak. U pacjentów, u których choroba jest stabilna lub występuje wczesna faza progresji zalecany jest ipilimumab. Przeciwciała anty-PD-L1 i anty-PD-L2 będące obecnie przedmiotem badań wykazują obiecujące wyniki. W sytuacji gdy

niemożliwe jest stosowanie powyższych terapii rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii, w której standardem jest dakarbazyna. Wytyczne zwracają uwagę na małą skuteczność oraz duży poziom toksyczności polichemioterapii. [35]

4.2.2.3. NICE 2015

Rekomendowaną przez brytyjski *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego czerniaka w przypadku stwierdzenia mutacji BRAF jest wemurafenib oraz dabrafenib. NICE rekomenduje również stosowanie ipilimumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dakarbazyna może być stosowana w przypadku braku możliwości otrzymania terapii celowanej lub immunoterapii. [36–40]

4.2.2.4. SFD/INC 2013

Wytyczne opracowane przez *Institut National du Cancer* (INC) i *Société Française de Dermatologie* (SFD) zalecają przede wszystkim udział pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w badaniach klinicznych. Jednocześnie wytyczne francuskie zalecają przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu jakiegokolwiek terapii wykonanie odpowiednich badań wykrywających mutacje BRAF, KIT i RAS. [41]

U pacjentów z mutacją BRAF rekomendowaną terapią I linii jest wemurafenib. Wśród zalecanych cytostatyków znajdują się dakarbazyna lub temozolomid. Wytyczne francuskie zalecają w przypadku występowania przerzutów w mózgu użycie fotemustyny. W przypadku pacjentów z mutacją c-KIT rekomendowane jest stosowanie imatynibu (w ramach badań klinicznych). [41]

U pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie z zastosowaniem wemurafenibu rekomendowanym lekiem jest dakarbazyna. Ipilimumab zalecany jest, gdy przebieg czerniaka jest powolny i nieagresywny. Z kolei zastosowanie temozolomidu powinno być rozważone, gdy możliwe jest jedynie stosowanie leczenia doustnego. [41]

Najczęściej zalecaną opcją w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego u pacjentów nieobarczonych mutacją BRAF jest udział w badaniach klinicznych. W sytuacji, gdy udział w badaniach jest niemożliwy zalecane jest stosowanie dakarbazyny. Niezależnie od statusu BRAF wytyczne francuskie dopuszczają możliwość stosowania ipilimumabu w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego. [41]

Ipilimumab jest zalecany w II linii leczenia osób nieobarczonych mutacją BRAF, gdy progresja choroby jest powolna i nieagresywna. Zalecane jest również stosowanie dakarbazyny (o ile nie była stosowana w I linii leczenia), a także temozolomidu i fotemustyny. [41]

Wytyczne francuskie nie zalecają stosowania polichemioterapii oraz immunochemioterapii zarówno w I, jak i II linii leczenia co wynika z małych korzyści oraz wysokiej toksyczności tego typu leczenia. [41]

4.2.2.5. DGHO/OeGHO 2014 i ADO 2013

Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*) wraz z Austriackim Towarzystwem Hematologii i Onkologii Medycznej (*Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*) zalecają o ile to możliwe udział pacjentów z czerniakiem zaawansowanym (stadium III lub IV) w badaniach klinicznych. W przypadku czerniaka rozsialego u pacjentów z mutacją BRAF zalecane jest zastosowanie dabrafenibu, wemurafenibu lub trametynybu. Przy braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem tego typu leków rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia ipilimumabem. Oba towarzystwa zalecają alternatywnie u takich pacjentów odwrotne postępowanie terapeutyczne tj. rozpoczęcie leczenia ipilimumabem, a w przypadku gdy nie dochodzi do odpowiedzi na leczenie zastosowanie dabrafenibu lub wemurafenibu. U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT również rekomendowane jest leczenie ipilimumabem, a przy braku wystąpienia odpowiedzi na leczenie zastosowanie w II linii imatynibu lub CTH. U pacjentów z mutacją BRAF lub c-KIT, u których nie wystąpiła odpowiedź na dwie pierwsze linie leczenia zalecana jest CTH lub leczenia w ramach terapii standardowej (*best supportive care*, BSC). W sytuacji braku mutacji BRAF i c-KIT rekomendowane jest leczenie ipilimumabem w I linii i zastosowanie CTH w II linii. DGHO oraz OeGHO w ramach CTH czerniaka za standard uznają dakarbazynę. Innymi zalecanymi chemioterapeutykami są paklitaksel, fotemustyna, pochodne platyny, temozolomid oraz alkaloidy barwinka. [42]

Niemieckie towarzystwo onkologiczne (*Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie*) zaleca poprzedzenie decyzji terapeutycznych badaniami pozwalającymi na wykrycie mutacji BRAF, KIT lub NRAS. U osób z potwierdzoną obecnością jakiegokolwiek mutacji zalecane jest włączenie do badania klinicznego z zastosowaniem odpowiedniego inhibitora kinazowego (wemurafenibu, dabrafenibu, imatynibu). W sytuacji gdy choroba charakteryzuje się powolnym i nieagresywnym przebiegiem zalecanym lekiem jest ipilimumab. Wśród dostępnych cytostatyków ADO rekomenduje stosowanie dakarbazyny, temozolomidu i fotemustyny (o ile nie jest możliwy udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem inhibitorów kinazowych). [43]

W sytuacji progresji czerniaka ADO również wskazuje na udział pacjentów w badaniach klinicznych. Niemieckie wytyczne dopuszczają w sytuacji braku możliwości udziału w badaniach klinicznych stosowanie polichemioterapii z zastosowaniem dakarbazyny. Jednocześnie zaznaczają, iż polichemioterapia wiąże się ze zwiększoną cytotoksycznością. Immunochemioterapia (CTH + IL-2 i/lub IFN) nie jest zalecana ze względu na jej nadmierną toksyczność. [43]

4.2.3. Wytyczne z obszaru Ameryki Północnej

4.2.3.1. NCCN 2015

Wytyczne NCCN z 2015 roku zalecają u pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV udział w badaniach klinicznych lub zastosowanie terapii systemowej. [44]

Schemat leczenia systemowego jest uwarunkowany statusem BRAF (typ dziki, typ zmutowany V600), oceną stanu klinicznego pacjenta na okres ≥ 12 tyg. oraz historią dotychczasowego leczenia chorego. W zależności od wyżej wymienionych parametrów zaleca się opcje zestawione poniżej (Tabela 8). [44]

Tabela 8.
Leczenie systemowe zalecane przez NCCN u pacjentów z czerniakiem w stadium uogólnionym lub nieoperacyjnym [44]

Status BRAF	I linia terapii	≥ 2 linia terapii
Typ dziki V600	Pacjent rokujący kliniczną stabilnością >12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • wysokie dawki IL-2.
	Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego ≤ 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, • niwolumab, • imatyn b (dla pacjentów z mutacją C-KIT), • dakarbazyna, • temozolomid, • paklitaksel, • paklitaksel związany z albuminą, • karboplatyna + paklitaksel, • dakarbazyna + cisplatyna + winblastyna \pmIL-2+IFNα, • temozolomid + cisplatyna + winblastyna \pmIL-2+IFNα.
Typ zmutowany V600	Pacjent rokujący kliniczną stabilnością >12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • dabrafen b + trametynib, • wysokie dawki IL-2.
	Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego ≤ 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • dabrafen b + trametynib, • wemurafen b, • dabrafen b, • pembrolizumab, • niwolumab.

W przypadku progresji choroby lub maksymalnej korzyści z terapii celowanej BRAF, w zależności od stanu sprawności pacjenta (w skali 0–4) zaleca się:

- Dla pacjentów w lepszym stanie sprawności (oceniającym na 0–2):
 - pembrolizumab,
 - niwolumab,
 - ipilimumab,
 - wysokie dawki IL-2,
 - dakarbazyna,
 - temozolomid,
 - paklitaksel,
 - paklitaksel związany z albuminą,
 - karboplatyna + paklitaksel,
 - dakarbazyna + cisplatyna + winblastyna \pm IL-2+IFN α ,
 - temozolomid + cisplatyna + winblastyna \pm IL-2+IFN α ,
 - wemurafenib (u pacjentów z mutacją BRAF, jeśli dany lek nie był zastosowany w I linii),
 - dabrafenib \pm trametynib (u pacjentów z mutacją BRAF, jeśli dany schemat nie był zastosowany w I linii),
 - trametynib (u pacjentów z mutacją BRAF nietolerujących inhibitora BRAF);
- Dla pacjentów w gorszym stanie sprawności (oceniającym na 3–4):
 - BSC.

BSC – ang. *best supportive care*. IL-2 – interleukina 2, IFN α – interferon alfa

Pembrolizumab oraz niwolumab są opcjami wskazywanymi u pacjentów z progresją choroby, którzy stosowali uprzednio ipilimumab. Jednak opcje te ze względu na lepszą skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu z ipilimumabem są również wskazywane jako opcje możliwe do zastosowania w I linii leczenia czerniaka uogólnionego. Jednocześnie autorzy wytycznych zaznaczają, iż zarówno pembrolizumab jak i niwolumab mogą powodować występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. W przypadku niwolumabu, w zależności od ich dotkliwości zaleca się przerwanie terapii i podanie kortykosteroidów. Zarówno wemurafenib, dabrafenib, jak i trametynib są zalecane w przypadku potwierdzenia u pacjenta obecności mutacji BRAF. Leczenie z wykorzystaniem IL-2 jest niezalecane u pacjentów ze słabą wydolnością narządów, w złym stanie ogólnym oraz z przerzutami zlokalizowanymi w mózgu (terapia jest możliwa przy małej liczbie przerzutów i braku obrzęku okołonaczyniowego). NCCN nie zaleca stosowania różnego rodzaju kombinacji CTH oraz immunochemioterapii poza badaniami klinicznymi. [44]

4.2.3.2. NCI 2015

Zgodnie z *National Cancer Institute* (ostatnia aktualizacja marzec 2015) dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:

- inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych (dabrafenib i wemurafenib),
- immunoterapia (IL-2, ipilimumab oraz pembrolizumab)
- chemioterapia,
- lokalna terapia paliatywna. [45]

4.2.3.3. AHS CTT 2013

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez *Cutaneous Tumour Team (CTT) of the Canadian province of Alberta*, określenie właściwej terapii u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium III lub z czerniakiem w stadium IV powinno zostać poprzedzone badaniami oceniającymi obecność mutacji BRAF. [46]

U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF AHS CTT rekomenduje w I linii leczenia udział w badaniach klinicznych. Zalecaną opcją terapeutyczną w przypadku agresywnego przebiegu choroby dającej widoczne objawy jest wemurafenib. Gdy zaawansowany czerniak charakteryzuje się powolnym i bezobjawowym przebiegiem zalecane jest stosowanie ipilimumabu. Innym sposobem leczenia (w przypadku braku możliwości leczenia wemurafenibem i ipilimumabem) jest zastosowanie CTH opartej na dakarbazynie lub paklitakselu. [46]

W sytuacji braku stwierdzonej mutacji BRAF, w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego zalecany jest udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii celowanej zależnej od profilu mutacyjnego, ipilimumabu lub systemowej CTH opartej na dakarbazynie lub paklitakselu. [46]

Gdy u pacjentów nie występuje odpowiedź na leczenie I linii lub dochodzi do progresji czerniaka AHS CTT rekomenduje:

- udział w badaniach klinicznych,
- stosowanie leków, które nie były stosowane przez pacjenta wcześniej,
- ipilimumab (gdy w I linii zastosowano wemurafenib). [46]

Zbliżone wytyczne obowiązują w prowincji Nova Scotia, gdzie w ramach leczenia I linii rekomenduje się udział w badaniach klinicznych, stosowanie dakarbazyny u pacjentów bez mutacji BRAF, a u chorych z mutacją BRAF terapię opartą na wemurafenibie. W II linii leczenia zaleca się stosowanie ipilimumabu lub cisplatyny (względnie paklitakselu) u pacjentów w kwalifikującym do leczenia stanie ogólnym. [48]

4.2.4. Wytyczne z obszaru Australii

4.2.4.1. RACGP AFP 2012

Australijskie wytyczne skupiają się głównie na lekach, które zostały opracowane stosunkowo niedawno – wemurafenibie, dabrafenibie oraz ipilimumabie. Wyniki stosowania tych leków uważane są za obiecujące, a ewentualna oporność na inhibitory BRAF jest możliwa do zniwelowania poprzez zastosowanie terapii skojarzonych (dostępnych w ramach badań klinicznych). [47]

4.3. Podsumowanie wytycznych

Głównym zaleceniem w leczeniu czerniaka w stadium nieoperacyjnym III lub w stadium rozsiania (stadium IV) jest udział w dostępnych badaniach klinicznych. Zgodnie z większością odnalezionych wytycznych postępowaniem standardowym poprzedzającym rozpoczęcie leczenia czerniaka (stadium III i IV) powinno być przeprowadzenie testów określających status genów BRAF, c-KIT i NRAS. Ustalenie rodzaju występujących mutacji umożliwia dostosowanie właściwej terapii.

- W przypadku obecności mutacji BRAF rekomendowanymi lekami są wemurafenib oraz dabrafenib, a także leczenie skojarzone dabrafenibu z trametynibem (inhibitor MEK).
- W przypadku potwierdzonej mutacji c-KIT zalecaną opcją terapeutyczną jest imatynib.
- Stosowanie ipilimumabu w pierwszej linii terapii jest zalecane w sytuacji, gdy przebieg choroby jest łagodny, a jej progresja jest powolna. Lek jest zalecany także w drugiej linii leczenia czerniaka.
- Polskie wytyczne oraz wytyczne NCCN wskazują także na nowe kierunki w immunoterapii czerniaka jak stosowanie leków blokujących punkty kontrolne układu immunologicznego. Przykładami takich leków są pembrolizumab oraz niwolumab.
- Gdy leczenie za pomocą inhibitorów kinazowych, ipilimumabu lub udział w badaniach klinicznych są niemożliwe wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii. Preferowanym lekiem cytostatycznym jest dakarbazyna (inne rekomendowane leki: pochodne platyny, paklitaksel, temozolomid, alkaloidy barwinka, fotemustyna).
- Wytyczne wskazują na małą skuteczność i jednocześnie duży poziom toksyczności polichemioterapii i immunochemioterapii. Niektóre wytyczne dopuszczają jednak tego typu leczenie np. w przypadku agresywnego przebiegu czerniaka (wytyczne ESMO 2012, ADO 2013).

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

5.1. Status refundacyjny w Polsce

W ramach niniejszego rozdziału dokonano analizy aktualnie finansowanych w Polsce form i metod leczenia zaawansowanego czerniaka w stadium III lub IV:

- leczenia refundowanego w ramach programów lekowych,
- leczenia refundowanego w ramach katalogu chemioterapii.

Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD–10 C43)”

Do programu lekowego obejmującego terapię dabrafenibem zakwalifikowani są pełnoletni pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego czerniaka (stopień IV), którzy wcześniej nie byli leczeni farmakologicznie z powodu czerniaka skóry (z wyjątkiem leczenia uzupełniającego, w tym immunoterapii) i u których potwierdzono obecność mutacji BRAF V600. Ponadto kryteria kwalifikacji do programu obejmują brak obserwowanych objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i wyniki badań morfologicznych umożliwiające leczenie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dabrafenibu. Lek ten w całkowitej dobowej dawce 300 mg podawany jest dwa razy dziennie w odstępach 12-godzinnych. Chory uczestniczy w programie do czasu decyzji lekarza o wyłączeniu. Przez okres leczenia stan pacjenta jest monitorowany. [49]

Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry (ICD–10 C43)”

Do programu lekowego obejmującego terapię wemurafenibem zakwalifikowani są pełnoletni pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego czerniaka (stopień IV), którzy wcześniej nie byli leczeni farmakologicznie z powodu czerniaka skóry (z wyjątkiem leczenia uzupełniającego, w tym immunoterapii) i u których potwierdzono obecność mutacji BRAF V600. Ponadto kryteria kwalifikacji do programu obejmują wyniki badań morfologicznych umożliwiające leczenie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wemurafenibu. Lek ten w całkowitej dobowej dawce 1920 mg podawany jest dwa razy dziennie w odstępach 12-godzinnych. Każdy cykl leczenia trwa 28 dni a chory uczestniczy w programie do czasu decyzji lekarza o wyłączeniu. Przez okres leczenia stan pacjenta jest monitorowany. [49, 50]

Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD–10 C43)”

Do programu mogą być włączeni pełnoletni chorzy na czerniaka w stadium III lub IV histologicznie potwierdzonego, którzy doświadczyli jednego nieskutecznego leczenia systemowego bądź z uwagi na

brak tolerancji nie mogli go kontynuować (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne, wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu). Ponadto, wyniki morfologiczne pacjentów muszą spełniać zdefiniowane minima parametrów, a także u pacjentów nie stwierdzono przerzutów w mózgu lub są w stanie bezobjawowym. Na leczenie składają się cztery dożylnie podania ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w co 3 tygodnie (Q3W). Pacjent jest monitorowany przez okres terapii. [49]

Pozostałe leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu terapii czerniaka (ICD–10 C43)

Tabela 9 przedstawia zestawienie leków stosowanych w ramach terapii stosowanej w rozpoznaniu czerniak zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku. [49]

Tabela 9.
Leki refundowane we wskazaniu czerniak (C 43) [49]

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak
Bleomycyna	Bleomedac
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord
Cyklofosfamid	Endoxan
Dakarbazylna	Dacarbazin Teva, Detimedac
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicin Accord
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord
Ifosfamid	Holoxan
Interferon alfa-2b	IntronA
Melfalan	A keran
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum Teva, Sindaxel
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe
Winblastyna	Vinblastin-Richter
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec

5.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym, w stadium III lub IV) z mutacją lub bez mutacji genu BRAF. Stanowiska wybranych agencji HTA dotyczyły terapii najczęściej zalecanych przez wytyczne, refundowanych w Polsce: wemurafenibu, dabrafenibu, ipilimumabu oraz chemioterapii – zarejestrowanej w terapii czerniaka

dakarbazy, a ponadto ocenianej interwencji – pembrolizumabu. Stanowiska te zostały odnalezione w wyniku przeszukania stron agencji HTA, które działają na terenie Polski (AOTMiT), jak i krajów zagranicznych, tj. Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Kanady (pCODR, CADTH). Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Pembrolizumab

Agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu w monoterapii pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka (stadium III–IV), którzy nie byli uprzednio leczeni ipilimumabem. [51] Zagadnienie finansowania pembrolizumabu jest rozważane obecnie przez agencję NICE oraz CADTH/pCODR. W przypadku NICE pod uwagę brana jest populacja pacjentów w zaawansowanym stadium czerniaka (stadium III–IV), którzy nie byli uprzednio leczeni ipilimumabem lub których choroba ma charakter progresywny oraz wykazują oni oporność na leczenie ipilimumabem. W przypadku CADTH/pCODR rozpatrywana jest populacja pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka (stadium III–IV), którzy byli uprzednio leczeni ipilimumabem lub w przypadku obecności mutacji BRAF V600 poddawani byli terapii z zastosowaniem inhibitora BRAF lub MEK. [52–55]

Wemurafenib

Agencje AOTMiT, SMC oraz HAS wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania wemurafenibu [56, 57]. AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją wemurafenibu w leczeniu czerniaka złośliwego w ramach programu lekowego. Wskazaną w rekomendacji populacją są pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. [58] Agencja SMC rekomenduje wemurafenib w monoterapii pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 w I linii leczenia. [56] Z kolei francuska agencja (HAS) wydała pozytywną rekomendację finansową dla wemurafenibu zarówno w I, jak i w II linii leczenia. Populację pacjentów I linii leczenia stanowią osoby z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem, natomiast do leczenia w ramach II linii kwalifikowani są chorzy z przerzutowym czerniakiem bez historii przyjmowania uprzednio wemurafenibu. Rekomendowana terapia dotyczy pacjentów z mutacją BRAF V600 (dla I i II linii leczenia). [57] Brytyjska agencja NICE rekomenduje finansowanie wemurafenibu w pierwszej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym bądź przerzutowym czerniakiem oraz z mutacją BRAF V600. Lek jest rekomendowany pod warunkiem, że podmiot za niego odpowiedzialny dostarczy go po uzgodnionej cenie. [59] Pozytywną rekomendację uwarunkowaną od poziomu finansowania wemurafenibu wydała także kanadyjska CADTH/pCODR. [60] Agencja PBAC dwukrotnie odrzuciła wnioski o wydanie rekomendacji finansowej dla wemurafenibu w leczeniu zaawansowanego czerniaka, z uwagi na niekompletność zgromadzonych danych. W uzasadnieniu agencja PBAC informuje, że odrzucenie przedłożonego wniosku nie stanowi ostatecznego jej stanowiska (2013 rok). Podmiot odpowiedzialny w celu uzyskania rekomendacji finansowej może starać się o jej uzyskanie poprzez ponowne przedłożenie wniosku. [61]

Dabrafenib

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania dabrafenibu w leczeniu zaawansowanego czerniaka, które zostały wydane przez AOTMiT, HAS oraz PBAC. W Polsce rekomenduje się finansowanie dabrafenibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Zaleca się, aby refundacja obejmowała dabrafenib w monoterapii dla pacjentów z mutacją BRAF V600 [58] W przypadku agencji PBAC zalecenie dotyczące finansowania dabrafenibu obejmuje leczenie populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF V600 poddanych wcześniejszej terapii. [58, 62]. Pozytywnie do finansowania dabrafenibu w monoterapii czerniaka w stadium III-IV odniosła się francuska agencja HAS. [63] Agencja NICE oraz CADTH/pCODR ponownie warunkują pozytywną rekomendację dabrafenibu w leczeniu zaawansowanego czerniaka od dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny w cenie uzgodnionej w schemacie leczenia pacjentów. Populacją docelową w rekomendacji NICE są pacjenci z mutacją BRAF V600, a w rekomendacji CADTH/pCODR pacjenci z mutacją BRAF V600 w pierwszej linii leczenia ze stanem sprawności ECOG 1 lub 0 zarówno w przypadku finansowania dabrafenibu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z trametynibem. [64–66] Brytyjska agencja SMC stawia podobny warunek finansowania monoterapii uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym stadium czerniaka (stadium III-IV) z mutacją BRAF V600. [67].

Ipilimumab

Wszystkie uwzględnione agencje pozytywnie ustosunkowały się do finansowania ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Pozytywną rekomendację wydały agencje AOTMiT, SMC, HAS oraz PBAC, natomiast agencja NICE, podobnie jak w przypadku wemurafenibu, wydała rekomendację pozytywną (I i II linia leczenia) zależną od wprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny leku w uzgodnionej cenie. AOTMiT pozytywnie zaopiniował ipilimumab w sprawie refundacji w ramach programu lekowego "leczenie zaawansowanego czerniaka" dla dorosłych pacjentów wcześniej nie poddanych terapii, jak i chorych dotychczas nieskutecznie leczonych systemowo. [68] SMC wydała dwie pozytywne rekomendacje dotyczące zasadności finansowania ipilimumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Pierwsza z nich dotyczyła włączenia do leczenia pacjentów poddanych wcześniej terapii (rekomendacja z roku 2013), natomiast druga odnosiła się do poszerzenia grupy docelowej o pacjentów uprzednio nieleczonych (rekomendacja z roku 2014). [69, 70]. Agencja CADTH pozytywnie odniosła się do finansowania ipilimumabu zarówno u pacjentów uprzednio leczonych jak i nieleczonych [71, 72]. Stanowiska agencji HAS oraz PBAC dotyczą kwestii finansowania ipilimumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z historią wcześniejszego leczenia. [73, 74] Agencja HAS dodatkowo rekomenduje finansowanie ipilimumabu jako pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez mutacji BRAF, a za to z powolną progresją choroby, z dobrym ogólnym stanem zdrowia i z oczekiwaną długością życia powyżej 3 miesięcy. [75]

Dakarbazyna

Większość agencji HTA nie wydała rekomendacji w sprawie finansowania dakarbazy w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem prawdopodobnie ze względu na fakt, że lek ten jest dostępny już od dawna. Wyjątkiem jest agencja NICE, która dopuszcza możliwość zastosowania dakarbazy u chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie terapii celowanych lub immunoterapii. [40]

Tabela 10.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego czerniaka

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH/ pCODR ^a	PBAC
Pembrolizumab	x	w toku [52, 53]	x	x	w toku [54, 55]	PR [51]
Wemurafenib	PR [76]	PR ^w [59]	PR [56]	PR [57]	PR ^w [60]	w toku [61]
Dabrafenib	PR [58]	PR ^w [64]	PR ^w [67]	PR [63]	PR ^w [66, 65]	PR [62]
Ipilimumab	PR [68]	PR ^w [77, 78]	PR [69, 70]	PR [73, 75]	PR [71, 72]	PR [74]
Dakarbazyna	x	PR ^b [40]	x	x	x	x

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja; w – warunek finansowy; x – brak rekomendacji

a) dla leków onkologicznych w Kanadzie rekomendacje wydawane są przez agencję pCODR podlegającą pod agencję CADTH.

b) Dakarbazynę można zastosować u chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie terapii celowanych lub immunoterapii.

6. KOSZTY TERAPII

6.1. Dawkowanie

W ramach analizy kosztów terapii oceniono koszty dla terapii opartych o wemurafenib, dabrafenib, ipilimumab i dakarbazynę (CTH zarejestrowana w terapii czerniaka). Szczegółowe zestawienie dotyczące stosowanego dawkowania leków przedstawia Tabela 11.

Tabela 11.
Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Sposób dawkowania	Czas trwania terapii (liczba cykli, czas trwania cyklu)	Źródło
Wemurafenib	960 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę (całkowa dobową dawką 1920 mg)	6,9 mies. [6, 1–7, 0] ^a (jeden cykl trwa 4 tyg. ^b)	Program lekowy, McArthur 2014 [49, 79]
Dabrafenib	150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 300 mg).	Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności	Program lekowy [49, 50]
Ipilimumab	3 mg/kg mc. podawane dożylnie przez 90 min. co 3 tyg.; łącznie 4 podania w 1, 4, 7, 10 tyg.	12 tyg. (4 cykle trwające po 3 tyg.)	Program lekowy [49]
Dakarbazyna	200-250 mg/m ² pc./dobę we wstrzyknięciu dożylnym przez 5 dni w odstępach 3-tygodniowych lub 850 mg/cm ² pc./dobę pierwszego dnia w infuzji dożylniej w odstępach 3-tygodniowych.	8 – 24 tyg., średnio 18,5 tyg. ^c (jeden cykl trwa 3 lub 4 tyg.),	ChPL dla dakarbazyny, Ługowska 2012 [11, 80]

mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała

a) Przeżycie wolne od progresji, mediana [95%CI].

b) W Charakterystyce Produktu leczniczego określono czas leczenia jako czas do progresji nowotworu lub wystąpienia nietolerowanych przez pacjenta objawów toksyczności. [81]

c) W Charakterystyce Produktu leczniczego Dacarbazyn Teva odnotowano, że czas trwania leczenia zależy od reakcji pacjenta i indywidualnej tolerancji leku [80]. Z kolei w publikacji Ługowska 2012 podano średnie czasy trwania leczenia w I linii oszacowane na podstawie polskich danych z praktyki klinicznej. [11]

6.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych zawierających wemurafenib, dabrafenib, ipilimumab oraz dakarbazynę ustalono w oparciu o informacje opublikowane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku. (Tabela 12).

Tabela 12.
Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych
Wemurafenib					
Zelboraf (56 tabletek powlekanych)	8 964	9 412,2	9 412,2	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Dabrafenib					
Tafinlar (kaps. 50 mg, 28 kapsulek)	5 129,94	5 386,44	5 386,44	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Tafinlar (kaps. 50 mg, 120 kapsulek)	21 985,44	23 084,71	23 084,71	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Tafinlar (kaps. 75 mg, 28 kapsulek)	7 694,9	8 079,65	8 079,65	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Tafinlar (kaps. 75 mg, 120 kapsulek)	32 978,16	34 627,07	34 627,07	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Ipilimumab					
Yervoy (1 fiolka, 10 ml)	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Yervoy (1 fiolka, 40 ml)	73 773,72	77 462,41	77 462,41	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Dakarbazyna					
Dacarbazin Teva (10 fiolek, 100 mg)	196,73	206,57	158,76	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Dacarbazin Teva (10 fiolek, 200 mg)	310,07	325,57	317,52	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Detimedac (10 fiolek, 100 mg)	151,2	158,76	158,76	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Detimedac (10 fiolek, 200 mg)	302,4	317,52	317,52	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Detimedac (1 fiolka, 500 mg)	75,6	79,38	79,38	bezpłatnie	Obw. MZ [49]
Detimedac (1 fiolka, 1000 mg)	151,2	158,76	158,76	bezpłatnie	Obw. MZ [49]

Obw. MZ – obwieszczenie Ministra Zdrowia

6.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Poniżej zestawiono koszty wybranych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu zaawansowany czerniak: wemurafenibu, dabrafenibu, ipilimumabu oraz dakarbazy (Tabela 13).

Tabela 13.
Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych terapii zaawansowanego czerniaka

Lek	Droga podania	Dawka dobową	Cykl [dni]	Trwanie terapii [dni]	Koszt leków na 1 cykl [zł]	Całkowity koszt leków na 12 tygodni [zł]
Wemurafenib	p.o.	1920 mg	28 dni	28 dni	37 648,80	112 946,40
Dabrafenib	p.o.	300 mg	bd ^a	bd ^a	32 318,72 ^a	96 956,16 ^a
Ipilimumab	iv.	3 mg/kg mc.	21 dni	1 dzień	83 658,79	334 635,17
Dakarbazyna	iv.	850 mg/cm ² pc.		1 dzień	229,41	917,63
	iv.	200 mg/m ² pc.	21 dni	5 dni	269,89	1 079,57
	iv.	250 mg/m ² pc.		5 dni	337,37	1 349,46

Podane informacje nie uwzględniają RSS (instrumentów podziału ryzyka, ang. risk-sharing schemes).

Na potrzeby obliczeń przyjęta wartość masy ciała pacjenta wynosiła 72 kg, natomiast przyjęta powierzchnia ciała wynosiła 1,7 m².

a) Na potrzeby porównania przyjęto, że cykl trwa tyle samo ile w przypadku cyklu trwania terapii wemurafenibem – 28 dni.

7. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Zidentyfikowano jedną publikację (Ługowska 2012), w której przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego z udziałem ekspertów klinicznych z czterech polskich ośrodków tj:

- Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków; Centrum Onkologii w Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
- Kliniki Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
- Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie,
- Zakładu Diagnostyki i Immunologii Nowotworów w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu. [11]

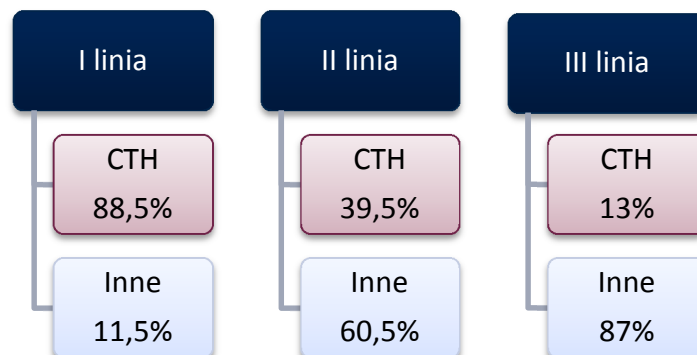
Celem badania było zebranie informacji na temat epidemiologii, standardów leczenia oraz kosztów związanych z zaawansowanym czerniakiem (w stadium III lub IV). Wyniki przedstawiono w publikacji z 2012 roku, jednak dokładna data przeprowadzenia badania nie została podana. Niewykluczone, że kwestionariusz badania nie uwzględniał innych niż chemioterapia opcji terapeutycznych jak np. ipilimumab i wemurafenib (programy lekowe wprowadzone w 2013 i 2014 roku).

Autorzy publikacji zaznaczyli, że zamieszczonych wyników nie należy traktować jako danych ilościowych, nie przeprowadzono też analiz statystycznych. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dotyczące metod leczenia zaawansowanego czerniaka. [11]

Zgodnie z wynikami badania, 25% i 5% pacjentów leczonych w wymienionych powyżej ośrodkach w momencie diagnozy czerniaka miało odpowiednio III lub IV stopień zaawansowania choroby. Wyniki dotyczące samego leczenia wykazały, że 88,5% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem otrzymuje w I linii leczenia CTH. W II linii leczenia CTH jest stosowana u 39,5% pacjentów, a w III u 13% (Rysunek 7).

Rysunek 7.

Leczenie chemioterapeutyczne zaawansowanego czerniaka w opinii ekspertów (Ługowska 2012) [11]



Najczęściej stosowanym chemioterapeutykiem w leczeniu zaawansowanego czerniaka była dakarbazyna. Szczegółowe wyniki badania kwestionariuszowego dotyczące stosowania poszczególnych chemioterapeutyków w leczeniu zaawansowanego czerniaka przedstawia Tabela 14. [11]

Tabela 14.
Najczęściej stosowane schematy CTH w leczeniu czerniaka zaawansowanego – opinia ekspertów (Ługowska 2012) [11]

L.p.	Schemat leczenia	Leczeni pacjenci (%)	Dawka [mg/m ² /3 tygodnie]	Czas trwania leczenia (tygodnie)
I linia leczenia				
1	dakarbazyna	70%	1265,63	18,5
2	cisplatyna	30%	70	21
	dakarbazyna		850	
	winblastyna		6,9	
II linia leczenia				
1	bleomycyna	33,33%	33,75	24
	dakarbazyna		900	
	winkrystyna		9	
2	karboplatyna	24,56%	300	21
	paklitaksel		150	
3	dakarbazyna	16,67%	1000	15
4	cisplatyna	16,67%	56,25	20
	paklitaksel		202,5	
5	cisplatyna	8,77%	80	18
	dakarbazyna		800	
	winblastyna		4,8	
III linia leczenia				
1	karboplatyna	50%	300	17,5
	paklitaksel		150	
2	paklitaksel	50%	300	5

W dokumencie z 2012 roku wydanym przez AOTM, przedstawiającym stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni zaznaczono, iż według ekspertów najczęściej stosowane w Polsce schematy CTH w leczeniu zaawansowanego czerniaka (terapia II linii) zawierają dakarbazynę oraz paklitaksel:

- schemat PC: paklitaksel (PXL) + karboplatyna (CPL),
- schemat CVD: cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC),
- schemat DCCT: dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CPL) + karmustyna (BCUN) + tamoksyfen (TAM),
- schemat BOLD: bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DCIT). [82]

8. DEFINIOWANIE PICO I ZAKRESU ANALIZ

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy).

Analiza kliniczna obejmie populację odpowiadającą populacji z uzgodnionego, wnioskowanego programu lekowego (I oraz II linia leczenia czerniaka – ze względu na aktualne uwarunkowania refundacyjne są to pacjenci niestosujący uprzednio terapii ipilimumabem). Dodatkowo przedstawiono także wyniki dla populacji pacjentów nieobjętych wnioskowanym programem lekowym (III linia leczenia czerniaka – pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem).

Interwencja

Monoterapia pembrolizumabem w zarejestrowanej dawce i schemacie: 2 mg/kg mc. masy ciała (mc) pacjenta podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 min. co 3 tygodnie (Q3W). Terapia powinna trwać do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Dokonano wstępnej identyfikacji dostępnych badań dla PEMBR (Rysunek 8). Dostępne badania kliniczne dla PEMBR obejmują stosowanie tego leku w dawce 2 mg/kg mc. (KEYNOTE-001, badanie z analizy dodatkowej KEYNOTE-002) oraz 10 mg/kg mc. (KEYNOTE-001, KEYNOTE-006, badanie z analizy dodatkowej KEYNOTE-002,).

Rysunek 8.
Dostępne badania kliniczne dla PEMBR

Keynote-001 (nRCT+RCT), fazy I	Keynote-006 (RCT), fazy III	Badanie z analizy dodatkowej: Keynote-002 (RCT), fazy II
<ul style="list-style-type: none"> PEMBR w populacji mieszanej pod względem uprzedniej terapii IPI dawki PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q2W 	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR vs IPI w I lub II linii terapii pacjentów nieleczonych uprzednio IPI dawki PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q2W 	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR vs CTH u opornych na IPI dawki PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q3W

Zarejestrowana dawka PEMBR wynosi 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie (Q3W). W odnalezionych badaniach klinicznych dostępne są także dane dla dawek PEMBR:

- 10 mg/kg mc. co dwa tygodnie (Q2W),
- 10 mg/kg mc. co trzy tygodnie (Q3W).

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla dawki zarejestrowanej (2 mg/kg mc. Q3W) oraz, w przypadku braku danych dla tej dawki – 10 mg/kg mc. Q3W. W ramach badania KEYNOTE-002 obejmującego dodatkową populację (niepowodzenie terapii IPI) odnotowano brak różnic w efektywności dawek PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W oraz 2 mg/kg mc. Q3W, w związku z czym uznano, że wnioskowanie o skuteczności dawki zarejestrowanej 2 mg/kg mc. Q3W na podstawie danych dla dawki 10 mg/kg mc. Q3W jest uzasadnione.

Stosowanie dawki 10 mg/kg mc. Q2W jest schematem o wiele silniejszym niż zarejestrowany (10 mg zamiast 2 mg, co 2 tyg. zamiast co 3 tyg.), z tego powodu nie ujęto go w dalszych analizach.

Komparatory

Głównym zaleceniem w leczeniu czerniaka w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy) jest udział w dostępnych badaniach klinicznych. Postępowaniem standardowym powinno być przeprowadzenie testów określających status genów BRAF, c-KIT i NRAS, co pozwala na odpowiedni dobór terapii. W przypadku obecności mutacji BRAF rekomenduje się stosowanie wemurafenibu, dabrafenibu, lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. W przypadku mutacji c-KIT zaleca się leczenie imatynibem. Ipilimumab w pierwszej linii leczenia zalecany jest w przypadku łagodnego i powolnego przebiegu choroby, a także w drugiej linii leczenia, niezależnie od statusu BRAF. Gdy leczenie za pomocą inhibitorów kinazowych, ipilimumabu lub udział w badaniach klinicznych są niemożliwe, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii. Podstawowym lekiem cytostatycznym stosowanym w terapii czerniaka jest dakarbazyna. Inne zalecane leki to m.in. alkaloidy barwinka, paklitaksel i pochodne platyny, przy czym wskazuje się na dość podobną skuteczność monoterapii dakarbazyną jak i polichemioterapii. Ponadto, w wytycznych zwraca się uwagę na dość niską skuteczność, a zarazem wysoką toksyczność immunochemioterapii, jak również terapii interleukiną-2 oraz interferonem α – wobec powyższego te rodzaje terapii nie będą rozważane w dalszej części analizy jako potencjalne komparatory dla PEMBR.

Spośród opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania u chorych uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka, w Polsce refunduje się:

- wemurafenib dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF,
- dabrafenib dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF,
- chemioterapię dla pacjentów bez mutacji BRAF, przy czym wytyczne wskazują na dakarbazynę jako zarejestrowany standard leczenia zaawansowanego czerniaka. [49]

W związku z powyższym jako komparatory dla PEMBR w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka należy wskazać wemurafenib i dabrafenib (w przypadku mutacji BRAF) oraz monoterapię dakarbazyną. Powyższy wybór rodzaju chemioterapii potwierdza badanie Ługowska opublikowane w 2012 roku, zgodnie z którym 70% chorych w I linii leczenia otrzymywało dakarbazynę w monoterapii (Rozdz. 7). Badanie to przeprowadzono prawdopodobnie przed rozpoczęciem refundacji

wemurafenibu dla chorych z mutacją BRAF, w związku z czym można podejrzewać, że w chwili obecnej mniejszy odsetek pacjentów otrzymuje dakarbazynę na korzyść wemurafenibu. Szacuje się, że około 45% z pacjentów z diagnozowanym zaawansowanym czerniakiem ma mutację BRAF, która umożliwia zastosowanie wemurafenibu lub dabrafenibu. Ponieważ PEMBR działa niezależnie od występowania mutacji BRAF, zarówno terapie dostępne dla wszystkich chorych (dakarbazyna) jak i dla części chorych z mutacją BRAF (wemurafenib, dabrafenib) wskazano jako potencjalny komparator dla PEMBR. Jednakże, zgodnie z opinią wydaną przez ██████████ PEMBR przy utrzymaniu obecnego statusu refundacyjnego wemurafenibu nie zastąpi go w terapii I linii zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF. Opinia została wydana przez włączeniem dabrafenibu do programu lekowego, jednak można domniemywać, że prawdopodobnie obejmuje ona inhibitory BRAF, w tym dabrafenib. Aktualnie terapie wemurafenibem oraz dabrafenibem są refundowane jedynie w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF, zatem zastosowanie PEMBR w I linii uniemożliwiłoby zastosowanie terapii celowanej w kolejnych liniach leczenia. Zdaniem eksperta, rzeczywista praktyka kliniczna będzie obejmować zastosowanie wemurafenibu (lub dabrafenibu – dopisek autora (PN) niniejszej analizy) w I linii leczenia, a PEMBR w kolejnej linii leczenia. Ponadto ekspert wskazał, że docelowo należy zapewnić chorym na zaawansowane czerniaki alternatywny dostęp w przypadku obecności mutacji BRAF do leczenia inhibitorami (BRAF + MEK) lub przeciwciałem anti-PD-1 w pierwszej lub drugiej linii terapii w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej chorego. [83] Wobec powyższego uznano, że wemurafenib oraz dabrafenib, stosowane w populacji chorych z mutacją BRAF należy uznać jako komparatory dla PEMBR, jednak ze względu na aktualny brak możliwości zastąpienia ich PEMBR w rzeczywistej praktyce klinicznej będą to komparatory ujęte w analizie klinicznej jako komparatory dodatkowe.

Pacjenci, którzy zastosowali jedną nieskuteczną linię leczenia systemowego mogą zostać zakwalifikowani do programu lekowego obejmującego stosowanie ipilimumabu. Lek ten można stosować u chorych niezależnie od występowania mutacji BRAF. Jest to opcja terapeutyczna zalecana do stosowania w większości opublikowanych wytycznych dla terapii czerniaka. Wobec powyższego jako komparator dla PEMBR w II linii terapii czerniaka wskazano ipilimumab.

Jeżeli pacjent nie odpowie na leczenie ipilimumabem, może być leczony standardową chemioterapią w monoterapii lub politerapii złożonej z leków wybranych spośród opcji refundowanych w Polsce (Rozdz. 5.1). Wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują na możliwość stosowania dakarbazyny w monoterapii. Innymi najczęściej zalecanymi lekami są temozolomid, paklitaksel, pochodne platyny, alkaloidy barwinka i fotemustyna. Równocześnie dopuszcza się możliwość stosowania polichemioterapii opartej o dakarbazynę, jednak w większości wytycznych pojawiają się informacje o braku przewagi tego rodzaju podejścia nad monoterapią pod względem skuteczności, przy zwiększonej toksyczności leczenia skojarzonego. Zgodnie z badaniem Ługowska 2012, w ramach terapii II i III linii w Polsce stosowano schematy wielolekowe oparte o dakarbazynę, a także leczenie karboplatiną i paklitaksellem lub samym paklitaksellem (Rozdz. 7). W oparciu o powyższe

dane, jako komparator dla PEMBR w dodatkowej analizie dla populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (III linia leczenia) wybrano standardową chemioterapię (CTH).

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji (PEMBR)

Populacja	Wybrane komparatory*	Uzasadnienie
Pacjenci nieleczeni (I linia leczenia)	Mutacja BRAF <ul style="list-style-type: none"> • Wemurafenib (WEM)^a • Dabrafenib (DAB)^a 	• Zalecane przez wytyczne, refundowany w ramach programu lekowego
	Brak mutacji BRAF <ul style="list-style-type: none"> • Dakarbazyna (DTIC) 	• Zalecana przez wytyczne, jedyna CTH zarejestrowana w terapii czerniaka, refundowana w ramach chemioterapii (zał. C listy leków refundowanych); niskie koszty stosowania
Pacjenci po jednej linii terapii, nieleczeni IPI (II linia leczenia)	• Ipilimumab (IPI)	• Zalecany przez wytyczne, refundowany w ramach programu lekowego
Analiza dodatkowa: Pacjenci po niepowodzeniu IPI (III i kolejne linie leczenia)	• Chemioterapia (CTH)	• Zalecana przez wytyczne, brak innych możliwości leczenia (dostępne jedynie kwalifikowanie do badań klinicznych); niskie koszty stosowania

* opcje wykluczone ze względu na ich niską skuteczność/wysoką toksyczność opisywaną w wytycznych postępowania terapeutycznego: immunochemioterapia, IL-2, IFN α

a) Komparator dodatkowy.

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta,
- odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD),
- jakości życia,
- toksyczności terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Metodyka analizy klinicznej

Jak wspomniano powyżej, w ramach planowania analizy klinicznej dokonano wstępnej identyfikacji dostępnych badań dla PEMBR (Rysunek 8).

W obrębie populacji pacjentów niestosujących uprzednio ipilimumabu dostępne jest jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące PEMBR z ipilimumabem (KEYNOTE-006). W ramach tego badania włączano pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka, jak i takich, którzy otrzymali już jedną linię leczenia, ale nie obejmowała ona stosowania ipilimumabu. W ramach analizy klinicznej zostaną przedstawione wyniki badania KEYNOTE-006 dla całej populacji włączonej do badania. Dostępne są także wyniki badania KEYNOTE-006 dla analizy w podgrupach odnośnie do linii leczenia. Umożliwia to bezpośrednie porównanie PEMBR z wybranym komparatorem dla pacjentów w II linii leczenia czerniaka – ipilimumabem. Badanie KEYNOTE-006 jest dostępne w formie pełnej publikacji (Robert 2015). [REDACTED]

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu czerniaka nie są dostępne porównania bezpośrednie z wybranymi komparatorami – wemurafenibem, dabrafenibem i dakarbazyną. W celu porównania PEMBR z komparatorami zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie [REDACTED] [REDACTED] poprzedzone systematycznym przeszukaniem baz w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie z komparatorami oraz analizą homogeniczności odnalezionych badań. Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wskazało na możliwość dokonania porównania pośredniego z poprzez ipilimumab, ipilimumab skojarzony z dakarbazyną, dakarbazynę w monoterapii oraz wemurafenib / dabrafenib. [REDACTED]

W obrębie dodatkowej populacji po niepowodzeniu terapii ipilimumabem przeprowadzono jedno badanie RCT (KEYNOTE-002). [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy klinicznej zostaną przedstawione wyniki badania KEYNOTE-002 dla całej populacji włączonej do badania, a także wyniki analizy w podgrupach odnośnie do zastosowanego rodzaju chemioterapii. Badanie KEYNOTE-002 jest dostępne w formie pełnej publikacji (Ribas 2015). [REDACTED]

W analizie klinicznej zostanie także uwzględnione porównanie dawek 2 mg/kg mc. Q3W oraz 10 mg/kg mc. Q3W na podstawie danych z badań KEYNOTE-001 oraz KEYNOTE-002.

Jak wspomniano powyżej, analiza kliniczna obejmie populację odpowiadającą populacji z uzgodnionego programu lekowego (I oraz II linia leczenia czerniaka – ze względu na aktualne uwarunkowania refundacyjne są to pacjenci niestosujący uprzednio terapii ipilimumabem).

Dodatkowo, aby pokazać pełne spektrum działania pembrolizumabu odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa, a także przedstawić dostępne dane obejmujące skuteczność różnych dawek pembrolizumabu, w ramach niniejszej analizy przedstawione zostaną także wyniki dla populacji pacjentów nieobjętych programem lekowym (III linia leczenia czerniaka – pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem).

9. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH TERAPII

9.1. Pembrolizumab (dawniej lambrolizumab)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC18). [84]

Mechanizm działania

Pembrolizumab jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. [84]

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. [84]

Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej. [84]

Wskazania do stosowania

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [84]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pembrolizumabem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [84]

Zalecana dawka pembrolizumabu to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza).

Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. [84]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [84]

Zdarzenia niepożądane

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. [84]

Zdarzenia niepożądane zgłaszane u więcej niż 1 z 1012 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych pembrolizumabem w ramach badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 16). [84]

Tabela 16.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu [84]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem i wysypka pęcherzykowa), świąd (w tym pokrzywka i uogólniony świąd), ból stawów, zmęczenie;	niedokrwiłość, małopłytkowość, zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki mózgowej), nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, odwodnienie, bóle głowy, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje, suchość oczu, zawroty głowy, uderzenia gorąca, zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (w tym mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), wymioty, bóle brzucha (w tym dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), zaparcie, suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha, ciężkie reakcje skórne (w tym złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, złuszczająca się wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd stopnia ≥ 3 , wysypka, wysypka uogólniona i wysypka plamisto-grudkowa), bielactwo (w tym odbarwienie skóry), suchość skóry, rumień, wyprysk, nadmierna potliwość (w tym poty nocne), hipopigmentacja skóry, łysienie, ból mięśni, osłabienie siły mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym dyskomfort mięśniowo-szkieletowy), bóle kończyn, bóle pleców, zapalenie stawów, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, reakcje związane z infuzją dożylną (w tym nadwrażliwość na leki, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin);

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku. [85]

Status refundacyjny w Polsce

Pembrolizumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. [49]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV. [84]

9.2. Ipilimumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC11). [86]

Mechanizm działania

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywność limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T. [86]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu, jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu. [86]

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bledożółty płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząsteczki. Odczyn pH roztworu wynosi 7,0, a jego osmolarność 260–300 mOsm/kg. [86]

Wskazania do stosowania

Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) wskazany jest w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych. [86]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w leczeniu nowotworów. [86]

Zalecany schemat indukcji ipilimumabem u dorosłych to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie przez 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawienia się nowych zmian lub powiększenia zmian

już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej. [86]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [86]

Zdarzenia niepożądane

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera informację o istotnym znaczeniu zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Yervoy®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. [86]

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu przedstawia Tabela 17.

Tabela 17.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu [86]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, świąd, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka	ból w obrębie guza, niedokrwistość, limfopenia, niedoczynność przysadki mózgowej, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, hipokaliemia, stan splątania, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, niewyraźne widzenie, ból oka, zmniejszenie ciśnienia, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit, zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk, łysienie, nocne poty, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśniowe, dreszcze, astenia, obrzęki, ból, objawy grypopodobne, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL). [86]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Yervoy® (podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 13 lipca 2011 roku. [86]

Status refundacyjny w Polsce

Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem” obejmującego pacjentów po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. [49]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem ipilimumabu w Polsce jest Yervoy®, którego wytwórcą jest Bristol-Myers Squibb S.r.l. [87]

9.3. Wemurafenib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej (kod ATC: L01XE15). [81]

Mechanizm działania

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600. [81]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana. [81]

Owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy bladioróżowej do bladopomarańczowej o średnicy około 19 mm, z napisem WEM wytłoczonym po jednej stronie tabletki. Każda tabletka zawiera 240 mg wemurafenibu (ko precypitat wemurafenibu i octano–bursztynianu hypromelazy). [81]

Wskazania do stosowania

Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutacje BRAF V600. [81]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjonowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych. [81]

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek. [81]

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. [81]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [81]

Zdarzenia niepożądane

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera informację o istotnym znaczeniu zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Zelboraf®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. [81]

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wemurafenibu przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wemurafenibu [81]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
rak kolczysto komórkowy (SCC) skóry, brodawka łojotokowa, brodawka skóry, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka płamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy;	zapalenie mieszków włosowych, rak podstawnkomórkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka, porażenie VII nerwu czaszkowego, zawroty głowy, zapalenie naczyń oka, zespół erytrodystrybucji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), rogowacenie mieszkowe, zapalenie stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT;

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Zelboraf® (podmiot odpowiedzialny Roche Pharma AG) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lutego 2012 roku. [81]

Status refundacyjny w Polsce

Wemurafenib (produkt leczniczy Zelboraf®) jest dostępny bezpłatnie w leczeniu uprzednio nieleczzonego nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry z potwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu obecnością mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego skóry”. [49]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem wemurafenibu jest Zelboraf®, którego wytwórcą jest Roche Pharma AG. [87]

9.4. Dabrafenib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej (kod ATC: L01XE23). [50]

Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Onkogenne mutacje kinazy BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w ok. 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi w przybliżeniu 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. [50]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Nieprzezroczyste, ciemnoczerwone kapsułki o długości około 18 mm, z nadrukowanym napisem „GS TEW” i „50 mg”. Nieprzezroczyste, ciemnoróżowe kapsułki o długości około 19 mm, z nadrukowanym napisem „GS LHF” i „75 mg”. [50]

Wskazania do stosowania

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. [50]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z zastosowaniem dabrafenibu powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez wykwalifikowanych lekarzy z doświadczeniem w zakresie terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem przyjmowania dabrafenibu pacjent powinien mieć potwierdzoną na podstawie zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w guzie nowotworowym. [50]

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu nie została potwierdzona u osób z niezmutowaną formą genu BRAF (BRAF typu dzikiego). Dlatego dabrafenib nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów. [50]

Rekomendowaną dawką dabrafenibu jest 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) przyjmowane dwa razy dziennie (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp ok. 12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy stosować o podobnej porze każdego dnia. [50]

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności. [50]

Przeciwwskazania

Reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [50]

Zdarzenia niepożądane

Charakterystyka produktu leczniczego zawiera informację o istotnym znaczeniu zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Tafenlar®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. [50]

Zdarzenia niepożądane, występujące bardzo często lub często, zaobserwowane w badaniach z zastosowaniem dabrafenibu przedstawia Tabela 19.

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dabrafenibu w monoterapii [50]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
brodawczak, zmniejszenie apetytu, bóle głowy, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie	rak kolczystokomórkowy, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)

Status rejestracyjny

Dabrafenib (produkt leczniczy Tafenlar®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie GlaxoSmithKline Trading Services Limited w dniu 26 sierpnia 2013 roku. [50]

Status refundacyjny

Dabrafenib (produkt leczniczy Tafenlar®) jest dostępny bezpłatnie w leczeniu uprzednio nieleczzonego nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry z potwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu obecnością mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem”. [49]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem dabrafenibu jest Tafenlar®, którego wytwórcą jest Glaxo Wellcome S.A. [87]

9.5. Dakarbazyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki alkilujące (kod ATC: L01AX04). [80, 88, 89]

Mechanizm działania

Dakarbazyna to imidazolo-dimetylotriazen, związek wpływający na podział komórek u pacjentów ze stwierdzonym czerniakiem złośliwym. Dakarbazyna jest metabolizowana głównie przez system cytochromu P450 w wątrobie w reakcji N-demetylacji. W wyniku metabolizmu w wątrobie, pochodna monometylowa jest przekształcana do AIC i produktu pośredniego, prawdopodobnie diazometanu, który rozkłada się dając jon metylokarboniowy. Jon ten wykazuje działanie alkilujące, przyłączając się do grup nukleofilowych kwasów nukleinowych i innych makrocząsteczek. Szczególnie podatne na działanie alkilujące jest położenie 7 w guaninie cząsteczek DNA. Uważa się, że dakarbazyna jest u ludzi czynnikiem alkilującym. Zaburza syntezę DNA, RNA i białek. Jednak jej działanie cytotoksyczne nie jest swoiste dla żadnej fazy cyklu komórkowego. Dakarbazyna wykazuje największą skuteczność w hamowaniu syntezy RNA. Dakarbazyna powoli zabija komórki i u ludzi nie wykazuje działania immunosupresyjnego. [80]

Postać farmaceutyczna

Proszek (biały lub bladożółty) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Fiolka produktu zawiera 100, 200, 500 lub 1000 mg proszku (dakarbazyny w postaci cytrynianu dakarbazyny powstałego *in situ*). Po odtworzeniu produkt zawiera 10 mg/ml dakarbazyny (dla fiolek 100/200 mg) lub po odtworzeniu i końcowym rozcieńczeniu 1,4–2,0 mg/ml, 2,8–4,0 mg/ml dla fiolek 500/1000 mg odpowiednio). [80, 88]

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Fiolka produktu zawiera 100, 200 mg proszku (dakarbazyny) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. [89]

Wskazania do stosowania

Wskazaniem do stosowania dakarbazyny jest czerniak złośliwy przerzutowy. [80, 88, 89]

Dakarbazynę stosuje się również jako część chemioterapii skojarzonej w leczeniu:

- zaawansowanej ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina),
- zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (z wyjątkiem mięsaka Kaposiego) u osób dorosłych. [80, 88, 89]

Dawkowanie i sposób podawania

Dakarbazyna może być podawana jedynie przez lekarza specjalistę, doświadczonego w terapii przeciwnowotworowej. [80, 88, 89]

W monoterapii czerniaka złośliwego dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200–250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 min. Można również podawać dakarbazynę w dawce 850 mg/m² pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej. [80, 88, 89]

O czasie trwania terapii lekarz decyduje indywidualnie, biorąc pod uwagę rodzaj i stopień zaawansowania choroby, zastosowane leczenie skojarzone i występujące u pacjenta reakcje niepożądane. W czerniaku złośliwym z przerzutami czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta i indywidualnej tolerancji leku. [80, 88, 89]

Przeciwwskazania

Dakarbazyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i okres laktacji,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek,
- leukopenia i/lub małopłytkowość,
- jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi szczepionkami. [80, 88, 89]

Zdarzenia niepożądane

W przypadku dakarbazyny nie raportowano bardzo częstych zdarzeń niepożądanych. Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dakarbazyny przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dakarbazyny [80]

Często (≥1/100 do <1/10)
niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, supresja szpiku kostnego, brak łaknienia, nudności, wymioty

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Dacarbazin TEVA® (podmiot odpowiedzialny Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dnia 16 grudnia 1999 roku. [80]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających dakarbazynę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są: Dacarbazin TEVA oraz Detimedac. [49]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.
Preparaty dakarbazyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Dacarbazin Lipomed	Lipomed GmbH
Dacarbazin TEVA 100 mg, Dacarbazin TEVA 200 mg	Pliva-Lachema a.s., Teva Operations Poland sp.z o.o.
Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH

9.6. Chemioterapia stosowana w terapii zaawansowanego czerniaka (analiza dodatkowa)

Jako komparator w analizie dodatkowej dla pacjentów po niepowodzeniu terapii ipilimumabem: wskazano chemioterapię.

Wiele różnych leków znalazło zastosowanie w leczeniu czerniaka. Włączane do terapii cytostatyki różnią się pod względem mechanizmu zabijania komórek nowotworowych. Poniżej przedstawiono krótki opis poszczególnych grup cytostatyków, stosowanych w ramach CTH czerniaka. [90] Spośród leków cytotoksycznych stosowanych w chemioterapii (CTH) czerniaka, dakarbazyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym w zaawansowanym czerniaku i stosowanym w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych (szczegółowy opis dakarbazyny przedstawiono w Rozdz. 9.3). [80, 88, 89]

Leki alkilujące

Przez wiele lat jedynym zaaprobowanym w Europie i Stanach Zjednoczonych lekiem cytostatycznym w leczeniu czerniaka zaawansowanego była dakarbazyna¹, która należy do grupy leków alkilujących. Główne działanie leków alkilujących polega na przenoszeniu grup alkilowych do DNA, RNA i białek co następnie skutkuje upośledzeniem funkcjonowania komórek i ich śmiercią. Dakarbazyna jest lekiem referencyjnym wobec nowych terapii ocenianych w badaniach klinicznych. W badaniach klinicznych wykazano przewagę monoterapii dakarbazyną nad stosowaniem schematów wielolekowych. Spośród leków alkilujących w leczeniu czerniaka stosowany jest także cyklofosamid oraz jego analog izofosamid, a ponadto karmustyna oraz melfalan. [49, 91]

¹ Szczegółowy opis dakarbazyny przedstawiono w Rozdz. 9.3.

Pochodne platyny

W ramach chemioterapii zaawansowanego czerniaka stosowane są także związki oparte na platynie tj. cisplatynę i karboplatynę. Dokładny mechanizm działania cisplatyny nie jest do końca poznany. Ogólnie przyjmuje się, że lek wiąże się z DNA komórki, powodując powstawanie adduktów ingerujących w procesy replikacji i transkrypcji co w efekcie prowadzi do śmierci komórki. Główną wadą stosowania cisplatyny jest jej zmniejszony transport wewnątrzkomórkowy co w rezultacie skutkuje dużą opornością na ten lek i skutecznością leczenia czerniaka. Dodatkowym problemem jest zwiększona toksyczność hematologiczna cisplatyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny. Sam mechanizm działania karboplatyny jest zbliżony do mechanizmu działania cisplatyny, jednak jest ona bardziej stabilna. Jej stosowanie wiąże się z niższą w porównaniu z cisplatyną toksycznością hematologiczną. Leczenie skojarzone karboplatyny z cisplatyną nie jest stosowane w I linii leczenia czerniaka, ale może stanowić II etap postępowania terapeutycznego. Przesłanką do stosowania połączenia karboplatyny z cisplatyną jest zwiększona skuteczność i obniżony poziom toksyczności. [92]

Taksany

Spośród farmakoterapeutycznej grupy obejmującej taksany w leczeniu czerniaka wymieniany jest paklitaksel. Jego cytostatyczne działanie polega na hamowaniu reorganizacji mikrotubul niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania komórki w interfazie i podczas mitozy. Wyniki badań I i II fazy wskazują na ograniczoną skuteczność paklitakselu w leczeniu czerniaka. Podobnie w przypadku wyników leczenia za pomocą paklitakselu skojarzonego z karboplatyną nie uzyskiwano zadowalających wyników. [6]

Alkaloidy Vinca (alkaloidy barwinka)

Lekami stosowanymi w leczeniu czerniaka zaawansowanego są także alkaloidy barwinka. Należą do nich winkrystyna, winorelbina oraz winblastyna. Mechanizm ich działania tej grupy cytostatyków opiera się na blokowaniu wrzeciona podziałowego i zatrzymanie komórki w fazie podziału co powoduje śmierć komórki. Alkaloidy barwinka stosowane są w schematach wielolekowych (w skojarzeniu z dakarbazyną lub cisplatyną). Skuteczność stosowania w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań (schemat winkrystyna + dakarbazyna + cisplatyna) jest porównywalna do stosowania samej dakarbazyny. [93–96]

Antybiotyki cytostatyczne

Bleomycyna oraz mitomycyna działają poprzez interkalację do pojedynczych i podwójnych nici DNA co skutkuje hamowaniem podziału, wzrostu i syntezy DNA w komórkach. Podobnie jak w przypadku leków należących do grupy alkaloidów barwnika, bleomycyna stosowana jest jako jedna ze składowych schematu BOLD (bleomycyna + winkrystyna + lomustyna), stosowanego w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Pomimo wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie uzyskanych za

pomocą schematu BOLD nie dowiedziono wyższości tego schematu nad dakarbazyną stosowaną w monoterapii. [91, 97]

Leki immunomodulujące

Przedstawicielem grupy leków immunomodulujących, stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego jest tamoksyfen. Jest to lek, którego działanie jest związane z receptorami estrogenowymi (wiąże się z receptorem estrogenowym, tworząc stabilne kompleksy). Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego tamoksifenu nie został poznany. W ramach badań nad wielolekowymi schematami, stosowanymi do leczenia czerniaka zaawansowanego podjęto próby połączenia tamoksifenu z dakarbazyną, karboplatiną i karmustyną (schemat Dartmouth). Żadne badanie nie potwierdziło jednak istotnego polepszenia wyników przeżycia i odpowiedzi na leczenie w porównaniu z dakarbazyną. [98]

Antracykliny

Dokсорubicyna stosowana jest w leczeniu czerniaka zaawansowanego w skojarzeniu z dakarbazyną. Jej działanie cytostaticzne opiera się na interkalacji z nicią DNA, hamowaniu aktywności enzymatycznej topoizomeryazy lub tworzenia aktywnych form tlenu (ROS).

Inne leki

W ramach badań dotyczących leczenia czerniaka stosowany jest także etopozyd (pochodna podofilotoksyny). Jednak dane na temat jego skuteczności są ograniczone. [99]

Leki aktualnie refundowane w Polsce

Tabela 9 przedstawia zestawienie leków stosowanych w ramach chemioterapii w rozpoznaniu czerniaka zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku. [49]

Tabela 22.
Leki cytostaticzne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak (C 43) [49]

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Lista	Odpłatność
Bleomycyna	Bleomedac	WLR C	bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer	WLR C	bezpłatne
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	WLR C	bezpłatne
Cyklofosfamid	Endoxan	WLR A1 ^a , WLR C	bezpłatne
Dakarbazyna	Dacarbazin Teva, Detimedac	WLR C	bezpłatne
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicin Accord	WLR C	bezpłatne
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord,	WLR C	bezpłatne

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Lista	Odpłatność
Ifosfamid	Holoxan	WLR C	bezpłatne
Melfalan	Alkeran	WLR A1 ^a , WLR C	bezpłatne
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	WLR C	bezpłatne
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum Teva, Sindaxel	WLR C	bezpłatne
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe	WLR A1 ^a , WLR C	bezpłatne
Winblastyna	Vinblastin-Richter	WLR C	bezpłatne
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	WLR C	bezpłatne
Winorelbina	Nave bine, Navirel, Neocitec	WLR C	bezpłatne

WLR - Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Część A - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem Klinicznym. Część C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

a) W części A zakres wskazań objętych całością refundacją dotyczy nowotworów złośliwych.

10. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

10.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

10.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa osobne przeszukania dla odpowiednio: ocenianej interwencji (PEMBR) oraz dla celów porównania pośredniego z komparatorami w populacji pacjentów nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla każdego z przeszukań.

10.2.1. Badania dla interwencji

Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym czerniakiem w stadium III (czerniak nieoperacyjny) lub IV (czerniak przerzutowy).

Analiza kliniczna obejmuje populację odpowiadającą populacji z uzgodnionego, wnioskowanego programu lekowego (I oraz II linia leczenia czerniaka – ze względu na aktualne uwarunkowania

refundacyjne są to pacjenci niestosujący uprzednio terapii ipilimumabem). Dodatkowo analiza obejmuje także populację pacjentów nieobjętych wnioskowanym programem lekowym (III linia leczenia czerniaka – pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem).

Interwencja

- Monoterapia pembrolizumabem (PEMBR).

Komparatory

- Brak ograniczeń do komparatorów.

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane.

W ramach przeszukania dopuszczano możliwość włączenia badań nierandomizowanych w celu przeprowadzenia oceny porównawczej efektywności różnych dawek PEMBR oraz analizy bezpieczeństwa PEMBR. Do analizy skuteczności włączano natomiast badania/części badań o charakterze randomizowanym.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.

Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci,
- badania niezawierające przynajmniej jednego z ww punktów końcowych,
- PEMBR stosowany w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową,
- badania nierandomizowane zawierające tylko ocenę skuteczności PEMBR.

10.2.2. Badania do porównania pośredniego

Populacja

- Dorośli pacjenci z nieleczonym, zaawansowanym czerniakiem w stadium III (czerniak nieoperacyjny) lub IV (czerniak przerzutowy).

Interwencja

- Pembrolizumab (PEMBR),
- ipilimumab (IPI),
- wemurafenib (WEM),
- dabrafenib (DAB),
- dakarbazyna (DTIC).

Komparatory

Do analizy włączano badania, które zawierały przynajmniej 2 ramiona uwzględniające ww interwencje (w monoterapii lub skojarzeniu ze sobą) – włączano takie porównania, które umożliwiły zbudowanie siatki porównań pomiędzy interwencjami.

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- porównania w ramach badań umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.

Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci,
- badania niezawierające przynajmniej jednego z ww. punktów końcowych,

- badania zawierające ramiona obejmujące jedną z ww interwencji w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową (spoza listy uwzględnionej w punkcie: interwencja),
- badania nierandomizowane.

10.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

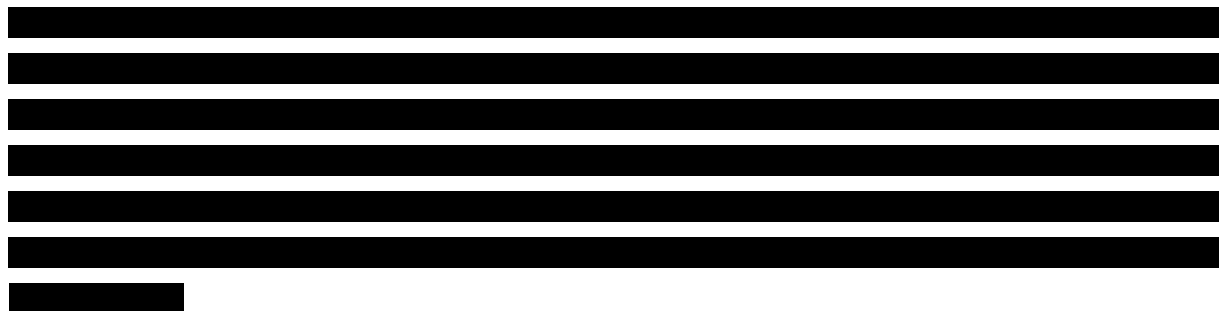
Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

10.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.



Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.1)

10.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [2] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką czerniaka (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO)),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

10.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTM). [2]

10.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt., stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego postępowania osób przeprowadzających badanie.

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej ostatniej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), wcześniejsze stosowane leczenie systemowe),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro.

10.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych



10.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

10.6. Analiza wyników

10.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (WH, PN). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (SS).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

W ramach analizy bezpieczeństwa dokonano ekstrakcji danych z dostępnych publikacji głównych. Dodatkowo ekstrakcję uzupełniano na podstawie suplementów

Przyjęto następujące założenia przy ekstrakcji danych:

- Częstość AE $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup,
- Częstość SAE $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup,
- Częstość AE/SAE w stopniach 1., 2., 3., 4., 3.–4./5. $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup,

- Częstość AE/SAE *immune/skin-related* lub specjalnego zainteresowania – bez ograniczeń.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w ramach porównania pośredniego dokonano zestawienia i analizy danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych terapii.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 23.
Badania dla PEMBR włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
KEYNOTE-001; PEMBR			
1.	Hamid 2013*	Publikacja pełnotekstowa	[102]
2.	Robert 2014*	Publikacja pełnotekstowa	[103]
3.	Robert 2015b	Abstrakt konferencyjny	[104]
4.	Daud 2015	Abstrakt konferencyjny	[105]
5.	Daud 2014a	Abstrakt konferencyjny	[106]
6.	Daud 2014b	Abstrakt konferencyjny	[107]
7.	Daud 2015	Prezentacja konferencyjna	[105]
8.	Hamid 2014a	Abstrakt konferencyjny	[108]
9.	Hamid 2014b	Prezentacja konferencyjna	[109]
10.	Hamid 2014c	Prezentacja konferencyjna	[110]
11.	Hodi 2014a	Abstrakt konferencyjny	[111]
12.	Hodi 2014b	Prezentacja konferencyjna	[112]
13.	Iannone 2012	Abstrakt konferencyjny	[113]
14.	Joseph 2014	Abstrakt konferencyjny	[114]
15.	Kefford 2014a	Abstrakt konferencyjny	[115]
16.	Kefford 2014b	Prezentacja konferencyjna	[116]
17.	Kefford 2014c	Prezentacja konferencyjna	[117]
18.	Lyle 2014	Abstrakt konferencyjny	[118]
19.	Ribas 2013	Abstrakt konferencyjny	[119]
20.	Ribas 2014a	Abstrakt konferencyjny	[120]
21.	Ribas 2014b	Abstrakt konferencyjny	[121]
22.	Ribas 2014c	Prezentacja konferencyjna	[122]
23.	Dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov dla NCT01295827		[123]
KEYNOTE-006; PEMBR vs IPI			
24.	Robert 2015a*	Publikacja pełnotekstowa	[129]
■	■	■	■
KEYNOTE-002; PEMBR vs CTH (analiza dodatkowa)			
26.	Ribas 2015*	Publikacja pełnotekstowa	[124]
27.	Dummer 2015	Prezentacja konferencyjna	[125]
28.	Puzanov 2015	Abstrakt konferencyjny	[126]
■	■	■	■
KEYNOTE-001 i KEYNOTE-002			
30.	Joseph 2015a	Abstrakt konferencyjny	[128]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

11.1.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2765 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy zakwalifikowano 176 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 5 badań RCT (Rysunek 14, Tabela 24).

Rysunek 14.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [101]

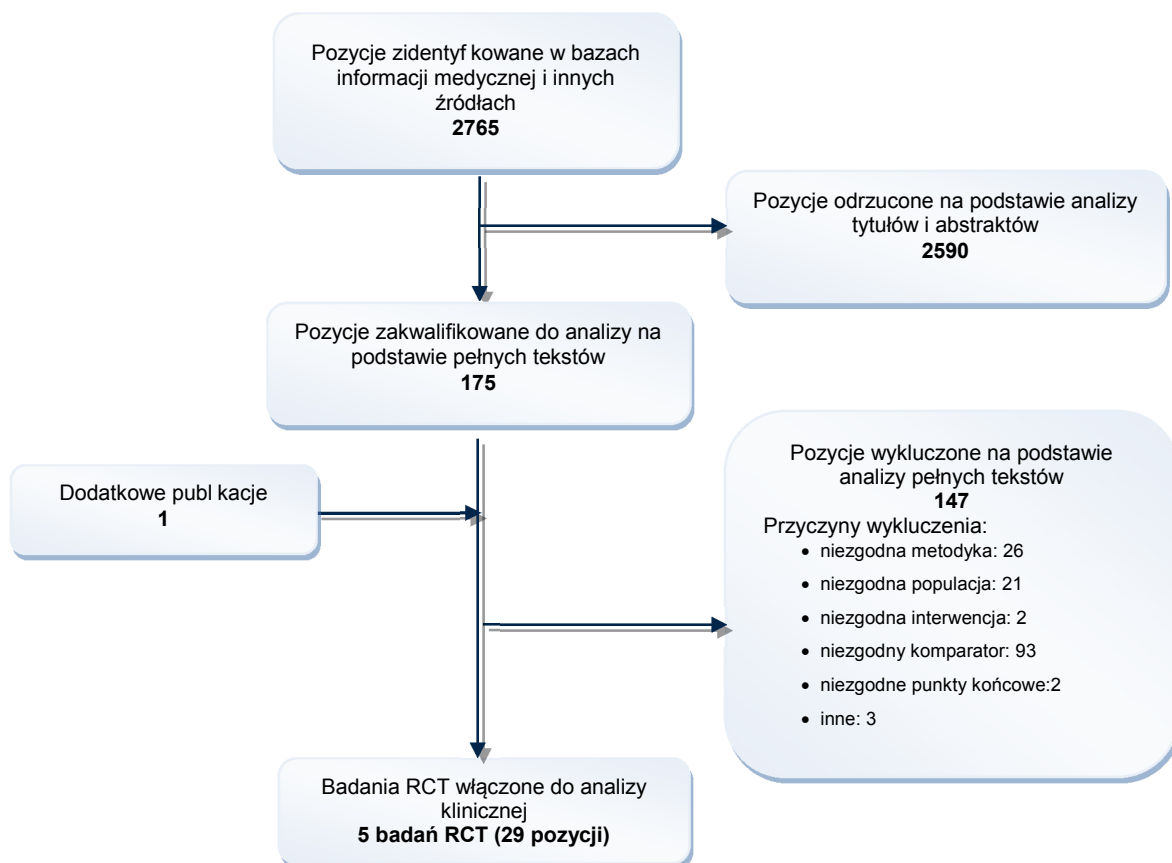


Tabela 24.
Badania dla komparatorów włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
IPI + DTIC vs DTIC			
1.	Robert 2011a*	Publikacja pełnotekstowa	[23]
2.	Maio 2015	Publikacja pełnotekstowa	[131]
3.	Moon 2015	Publikacja pełnotekstowa	[132]
4.	Robert 2011b	Abstrakt konferencyjny	[133]
5.	Maio 2013a	Abstrakt konferencyjny	[134]
6.	Sherill 2013	Publikacja pełnotekstowa	[135]
7.	Thomas 2012a	Abstrakt konferencyjny	[136]
8.	Thomas 2012b	Abstrakt konferencyjny	[137]
9.	Hersey 2011	Abstrakt konferencyjny	[138]
10.	Kotapati 2011	Abstrakt konferencyjny	[139]
11.	Wolchok 2011	Abstrakt konferencyjny	[140]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
IPI vs IPI + DTIC			
12.	Hersh 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[141]
13.	Hersh 2009	Abstrakt konferencyjny	[142]
14.	Hersh 2008	Abstrakt konferencyjny	[143]
15.	Fischkoff 2005	Abstrakt konferencyjny	[144]
16.	Hersh 2004	Abstrakt konferencyjny	[145]
WEM vs DTIC (BRIM-3)			
17.	McArthur 2014*	Publikacja pełnotekstowa	[79]
18.	Chapman 2012	Abstrakt konferencyjny	[146]
19.	Chapman 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[147]
20.	McArthur 2011	Abstrakt konferencyjny	[148]
21.	Hauschild 2011	Abstrakt konferencyjny	[149]
DAB vs DTIC (BREAK-3)			
22.	Hauschild 2012b*	Publikacja pełnotekstowa	[150]
23.	Grob 2013a	Abstrakt konferencyjny	[151]
24.	Grob 2014	Publikacja pełnotekstowa	[152]
25.	Hauschild 2012a	Publikacja pełnotekstowa	[153]
26.	Hauschild 2013	Abstrakt konferencyjny	[154]
27.	Latimer 2013a	Abstrakt konferencyjny	[155]
KEYNOTE-006; PEMBR vs IPI			
28.	Robert 2015a*	Pełny tekst	[129]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

11.2. Charakterystyki badań włączonych do analiz

Do analizy klinicznej obejmującej ocenę PEMBR w terapii zaawansowanego czerniaka włączono:

- 1 badanie I fazy (KEYNOTE-001), składające się z części nierandomizowanej i randomizowanej, w ramach którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych IPI oraz leczonych IPI (\geq linia leczenia),
- 1 badanie RCT III fazy (KEYNOTE-006), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR vs IPI w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych oraz leczonych jedną linią terapii systemowej, która nie obejmowała terapii IPI (I oraz II linia leczenia),
- dodatkowo 1 badanie RCT II fazy (KEYNOTE-002), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR vs CTH w populacji pacjentów po niepowodzeniu IPI (III linia leczenia).

W niniejszej analizie przedstawiono dane dla dawki PEMBR zarejestrowanej 2 mg/kg mc. Q3W oraz, w przypadku braku danych dla tej dawki – 10 mg/kg mc. Q3W.

Dodatkowo, z powodu braku badań umożliwiających bezpośrednie porównanie PEMBR vs DTIC oraz PEMBR vs WEM i PEMBR vs DAB u pacjentów z nieleczonym czerniakiem, dokonano przeszukania w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania KEYNOTE-006 porównującego PEMBR z IPI.

W jego wyniku do analizy klinicznej włączono 4 badania RCT:

- 1 RCT II fazy (Hersh 2011), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa IPI vs IPI + DTIC,
- 1 RCT III fazy (Robert 2011), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa IPI + DTIC vs DTIC,
- 1 RCT III fazy (BRIM-3), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa WEM vs DTIC,
- 1 RCT III fazy (BREAK-3), w ramach którego dokonano porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa DAB vs DTIC.

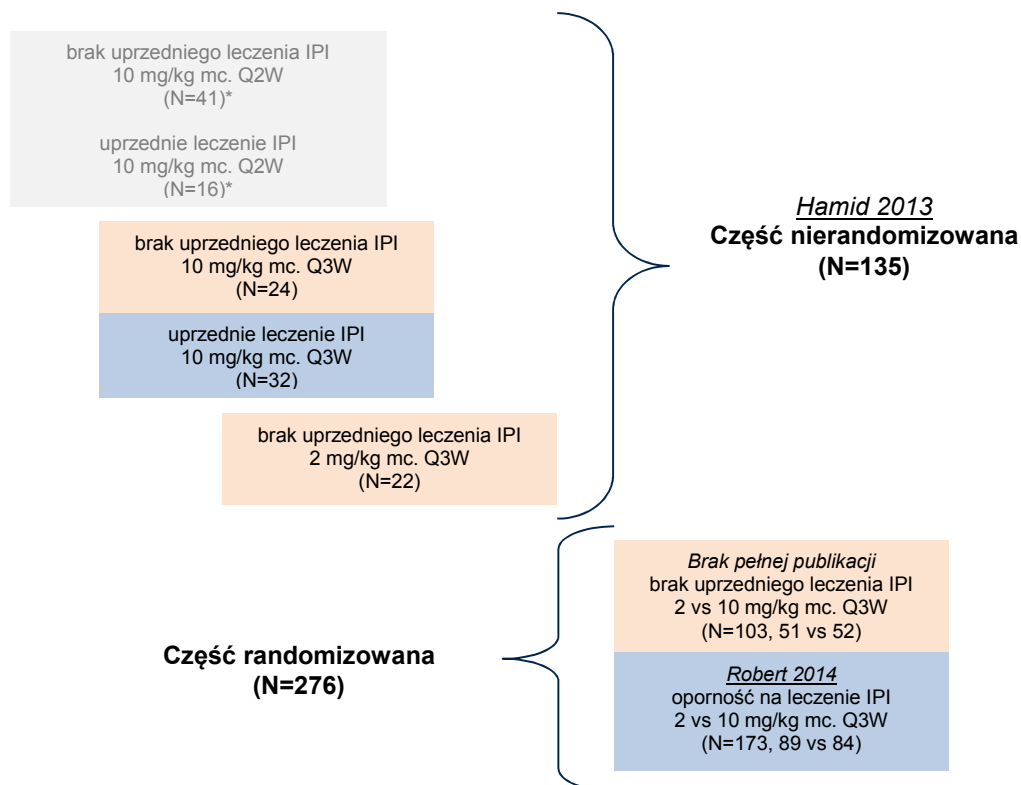
Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do analizy przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.3).

11.2.1. Badania dla interwencji

KEYNOTE-001

W ramach badania KEYNOTE-001 przeprowadzono część nierandomizowaną oraz randomizowaną. Struktura omawianych części została przedstawiona poniżej (Rysunek 15).

Rysunek 15.
Schemat badania KEYNOTE-001



* Gwiazdką oznaczono schematy leczenia nieopisane w dalszej części analizy klinicznej (PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W).

Ze względu na przyjęte kryteria włączenia do analiz, w ramach analizy klinicznej dla skuteczności przedstawiono dostępne dane dla randomizowanych części badania KEYNOTE-001. Analiza bezpieczeństwa oraz porównania skuteczności dawek została natomiast oparta także o nierandomizowane części badania KEYNOTE-001.

KEYNOTE-001, część nierandomizowana

W części nierandomizowanej badania KEYNOTE-001 (publikacja główna Hamid 2013) uczestniczyli dorośli pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym, w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG. Pacjenci stosowali PEMBR w dawkach 2 mg/kg mc. Q3W (22 pacjentów) oraz 10 mg/kg mc. Q3W (56 pacjentów), do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii lub wycofania pacjenta z badania z innych powodów.

Do grupy badanej PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W przydzielono wyłącznie pacjentów nieleczonych uprzednio IPI. Natomiast grupa chorych stosująca PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W została rozdzielona na dwie podgrupy: pacjentów leczonych uprzednio IPI (włączano chorych z progresją choroby do 6 mies. od przyjęcia pierwszej dawki IPI) oraz uprzednio nieleczonych IPI (Rysunek 15). Chorzy nieleczeni uprzednio IPI mogli otrzymać nie więcej niż 2 schematy przeciwnowotworowej terapii systemowej. Grupy pacjentów były porównywalne pod względem: średniej wieku (57,3–67 lat); odsetka mężczyzn uczestniczących w badaniu (56%–67%) a także historii wcześniejszego leczenia (50%–64% chorych nie było leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była analiza bezpieczeństwa w oparciu o częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podczas zbierania danych do analizy (marzec 2013 roku) mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów włączonych do nierandomizowanej części badania wynosiła 11 mies., a 81% pacjentów nadal przyjmowało badany lek.

Niniejsza część badania KEYNOTE-001 była badaniem nierandomizowanym. Jego wiarygodność oceniono na 6 pkt./8 pkt. w skali NICE. Analizę skuteczności przeprowadzono uwzględniając pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1 oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme Corp.

KEYNOTE-001, część randomizowana

W części randomizowanej badania KEYNOTE-001 uczestniczyli dorośli pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym, w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG.

W ramach badania wydzielono subpopulację 103 pacjentów nieleczonych IPI (IPI-N (*naive*)), dla której wyniki przedstawiono jedynie w postaci doniesień konferencyjnych oraz subpopulację 173 pacjentów

opornych na terapię IPI (IPI-R (*refractory*)), dla której wyniki przedstawiono w m.in. pełnej publikacji Robert 2014. Pacjenci kwalifikujący się do subpopulacji IPI-R musieli przyjąć co najmniej dwie dawki IPI (3 mg/kg mc. lub wyższe przyjmowane co 3 tyg.) oraz mieć stwierdzoną progresję choroby do 24 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki IPI. Pacjenci z podgrupy IPI-N mogli być uprzednio leczeni maksymalnie dwoma schematami terapii systemowej. Pacjenci z mutacją BRAF musieli przejść terapię którymkolwiek z zatwierdzonych inhibitorów BRAF i/lub MEK.

W obrębie obu subpopulacji IPI-N oraz IPI-R dokonano randomizacji pacjentów i przydzielenia ich do grup stosujących PEMBR w dawkach 2 mg/kg mc. Q3W (odpowiednio 51 oraz 89 pacjentów) i 10 mg/kg mc. Q3W (odpowiednio 52 oraz 84 pacjentów, Rysunek 15). Pacjenci byli leczeni do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii lub wycofania pacjenta z badania z innych powodów.

Subpopulacja pacjentów IPI-N zrandomizowanych do grup PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W oraz 10 mg/kg mc. Q3W była jednorodna odnośnie do wieku pacjentów (60 lat w obu grupach), odsetka mężczyzn uczestniczących w badaniu (60% vs 63%), liczby uprzednio stosowanych linii terapii (nieleczonych było odpowiednio 49% i 56%) oraz rodzaju wcześniej stosowanej terapii (CTH 20% vs 17%, inhibitor BRAF 20% vs 17%). Także subpopulacja chorych IPI-R zrandomizowanych do grup PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W oraz 10 mg/kg mc. Q3W charakteryzowała się homogennością odnośnie do wieku pacjentów (57 lat vs 60 lat), odsetka mężczyzn uczestniczących w badaniu (54% vs 68%) oraz liczby i rodzaju uprzednio stosowanych linii terapii (≥ 2 linie terapii stosowało 68% i 77% pacjentów, chemioterapię stosowało 44% i 49% chorych, natomiast terapię inhibitorami BRAF i/lub MEK odpowiednio 16% i 24% pacjentów).

Podczas przeprowadzania analizy (październik 2013 rok) mediana okresu obserwacji w podgrupie IPI-R wynosiła 8 mies., natomiast dla chorych IPI-N okres obserwacji wynosił ≥ 9 mies. dla wszystkich analizowanych pacjentów.

W obydwu podgrupach przeprowadzono komputerowo randomizację bez ukrycia kodu randomizacji. Po ukończeniu oceny kryteriów włączenia i randomizacji, sponsor przydzielał unikatowy kod dla każdego pacjenta i następnie przekazywał go do centrów przeprowadzających badania. Badanie miało charakter otwarty (*open-label*). Wiarygodność badania w podgrupie IPI-R oceniono na 3 pkt./5 pkt. w skali Jadad. Analizę skuteczności przeprowadzono uwzględniając pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme Corp.

KEYNOTE-006

W badaniu KEYNOTE-006 uczestniczyli dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem oraz znanym statusie mutacji BRAF V600, ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG. Pacjenci przyjmowali nie więcej niż jedną systemową terapię antynowotworową w przebiegu leczenia zaawansowanego czerniaka, nieobejmującą stosowania IPI. Uprzednie leczenie inhibitorami BRAF nie było wymagane u pacjentów z mutacją BRAF o poziomie LDH w normie, brakiem znaczących objawów związanych z nowotworem lub gwałtowną progresją choroby.

Pacjenci z grupy badanej przyjmowali PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min., w dawce 10 mg/kg mc. w 1. dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie (PEMBR, 277 chorych). Pacjenci z grupy kontrolnej (IPI, 278 chorych) stosowali maksymalnie 4 dawki IPI, i.v. we wlewie przez 90 min, w dawce 3 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).

Grupy PEMBR oraz IPI były porównywalne pod względem: mediany wieku (63 vs 62 lata); odsetka mężczyzn (63% vs 58%); stopnia sprawności fizycznej mierzonej w skali ECOG (0: 68% vs 68%; 1: 32% vs 32%); obecności przerzutów wg klasyfikacji TNM (M0: 3% vs 5%; M1A: 12% vs 11%; M1B: 15% vs 19%; M1C: 64% vs 64%); odsetka przerzutów do mózgu (10% vs 10%); odsetka pacjentów z mutacją BRAF V600 (35% vs 39%); odsetka pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię (15% vs 10%), immunoterapię (3% vs 4%), inhibitor BRAF, MEK lub obydwa (16% vs 20%).

Na stan z dnia 3 września 2014 roku, nadal kontynuowało leczenie 125 pacjentów z grupy PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W, natomiast 144 chorych leczonych IPI 3 mg/kg mc. zakończyło pełny cykl terapii. Po analizie wyników drugiej analizy pośredniej komitet ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa rekomendował aby wyniki badania były odtajnione i aby chorzy z progresją grupy IPI mogli stosować PEMBR.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji oraz i przeżycie całkowite. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Odpowiedź na leczenie była oceniana co każde 12 tyg. od rozpoczęcia przyjmowania leków badanych, w oparciu o kryteria RECIST 1.1 (centralna komisja radiologiczna) lub irRC (ocena badacza). W ocenie skuteczności jako podstawowe uznano kryteria RECIST 1.1, natomiast kryteria irRC stosowano na potrzeby monitorowania terapii.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji mITT (APaT), uwzględniającej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego. zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych i parametry życiowe pacjentów oceniano przy użyciu skali CTCAE wersji 4.0 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Badanie KEYNOTE-006 jest aktualnie w toku, a wyniki zbierano i analizowano w ramach dwóch analiz pośrednich:

- pierwsza analiza pośrednia (IA1, *interim analysis*):
 - datą odcięcia (*cut-off*) zbierania danych był 3 września 2014 roku,
 - minimalny okres obserwacji pacjentów wynosił 6 mies.,
 - mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 7,9 mies. (zakres 6,1–11,5 mies.),
 - wystąpiły 502 przypadki progresji choroby a 202 osób zmarło,
 - opracowano wyniki dla przeżycia wolnego od progresji, odpowiedzi na leczenie oraz analizy bezpieczeństwa
- druga analiza pośrednia (IA2, *interim analysis*):
 - datą odcięcia (*cut-off*) zbierania danych był 3 marca 2015 roku,
 - minimalny okres obserwacji pacjentów wynosił 12 mies.,
 - [REDACTED]
 - 289 pacjentów zmarło,
 - opracowano wyniki dla przeżycia całkowitego.

Zgodnie z protokołem, analiza finalna została zaplanowana gdy nastąpi co najmniej 435 zgonów, a wszyscy pacjenci włączeni do badania będą poddani przynajmniej 21 mies. okresowi obserwacji. Wszystkie dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii pochodzą z pierwszej analizy pośredniej (IA1), z wyjątkiem analizy przeżycia całkowitego (IA2). Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Robert 2015, zakończono zbieranie wyników skuteczności leczenia i zniesiono zaślepienie dla tej części badania klinicznego. Obecnie i aż do analizy finalnej, kontynuowane będzie zbieranie wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii oraz przeżycia pacjentów (*survival follow-up*).

W badaniu przeprowadzono randomizację metodą IVRS/IXRS ze stratyfikacją ze względu na linię leczenia (pierwszy vs drugi), poziom ekspresji PD-L1 (wysoki vs niski/brak) oraz stopień sprawności fizycznej mierzonej w skali ECOG (0 vs 1). Badanie nie było zaślepienie, z tego powodu jego wiarygodność oceniono na 3 pkt./5 pkt. w skali Jadad. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme Corp.

Analiza dodatkowa: KEYNOTE-002

W badaniu KEYNOTE-002 uczestniczyli dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem (stopień II lub IV) leczeni uprzednio IPI, ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG. U wszystkich pacjentów wystąpiła potwierdzona progresja choroby w okresie 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki IPI (min. dwóch dawek IPI 3 mg/kg mc Q3W).

Pacjenci z grupy badanej przyjmowali PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min., w dawce 2 mg/kg mc. w 1. dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie (PEMBR, 180 chorych). Pacjenci z grupy kontrolnej (CTH, 179 chorych) byli leczeni CTH wg schematów:

- karboplatyna (wartość AUC 6+) + paklitaksel w dawce 225 mg/m², i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu 1–4, co 3 tygodnie, w cyklu 5–10 obowiązkowa redukcja dawek karboplatyny (do wartości AUC 5+) i paklitakselu (do 175 mg/m²), w przypadku wystąpienia toksyczności dozwolona dalsza redukcja dawek (42 chorych);
- paklitaksel w dawce 175 mg/m², i. v. we wlewie w dniu 1. cyklu co 3 tygodnie (28 chorych);
- dakarbazyna w dawce 1000 mg/m²/dzień, i. v. we wlewie w dniu 1. cyklu co 3 tygodnie (45 chorych);
- temozolomid w dawce 200 mg/m²/dzień, podany doustnie, w dniu 1–5. cyklu raz dziennie, co 28 dni (43 chorych)
- lub karboplatyna (13 chorych, terapia karboplatyną została wycofana zgodnie z „Pierwszą Poprawką” do protokołu badania, brak informacji o dawkowaniu).

Grupy PEMBR oraz CTH były porównywalne pod względem: mediany wieku (62 vs 63 lata); odsetka mężczyzn (58% vs 64%); stopnia sprawności fizycznej mierzonej w skali ECOG (0: 54% vs 55%, 1: 44% vs 45%); obecności przerzutów wg klasyfikacji TNM (M0: 1% vs 1%, M1A: 5% vs 8%, M1B: 12% vs 8%, M1C: 82% vs 82%); odsetka pacjentów z mutacją BRAF (24% vs 23%); liczby wcześniej stosowanych terapii w ramach leczenia systemowego (1: 22% vs 26%; 2: 44% vs 44%; ≥3: 33% vs 30%); odsetka pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię (50% vs 48%), IL-2 (12% vs 7%); odsetka pacjentów stosujących uprzednio immunochemioterapię z wykluczeniem IPI oraz IL-2 (14% vs 13%) oraz odsetka pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF lub MEK (26% vs 24%).

Protokół badania uwzględniał możliwość zmiany grupy dla pacjentów leczonych CTH. Od 12. tyg. trwania badania klinicznego pacjenci z grupy kontrolnej mogli zostać przeniesieni do grupy PEMBR po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 oraz oceną centralnej komisji. Pacjent zakwalifikowany do zmiany grupy odbywał 28-dniowy okres *wash-out* od momentu przyjęcia ostatniej dawki CTH, a następnie rozpoczynał terapię PEMBR.

Badanie KEYNOTE-002 jest obecnie w toku. W pracy Ribas 2015, na podstawie zebranych do 12 maja 2014 roku podano, iż 52 pacjentów w grupie badanej oraz 14 pacjentów w grupie kontrolnej nadal przyjmowało leki zgodnie z założeniami próby klinicznej; natomiast 86 z 179 pacjentów (48%) zostało zakwalifikowanych do zmiany grupy z CTH na terapię PEMBR z powodu wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention to treat*). Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zarówno dla populacji ITT oraz uwzględniając pacjentów posiadających na początku badania klinicznego mierzalne zmiany nowotworowe, określone przez personel medyczny oraz ocenione niezależnie na podstawie obrazu radiologicznego (populacja FAS, ang. *full analysis set*). Ocena pacjentów była przeprowadzana okresowo: w punkcie początkowym badania (*baseline*), w 12. tyg., co każde 6 tyg. aż do 48. tyg. a następnie co każde 12 tyg.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe były analizowane i wyznaczane przez niezależną centralną komisję zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST 1.1). Dodatkowo, w przypadku oceny przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzone zostały analizy wspomagające wykonane przez Komisję Badaczy w oparciu o kryteria RECIST 1.1, zmodyfikowane kryteria RECIST 1.1 (mRECIST [REDACTED], konieczne potwierdzenie wystąpienia progresji choroby na podstawie skanu/obrazowania wykonanego ≥ 4 tyg. po pierwotnej diagnozie progresji choroby).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków (mITT/APaT). W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wg skali CTC AE wersja 4.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) na podstawie danych zebranych do 12 maja 2014 roku.

Podczas badania klinicznego KEYNOTE-002 zaplanowano przeprowadzenie dwóch analiz pośrednich. Pierwsza analiza pośrednia (IA1, *interim analysis*) została przeprowadzona 13 listopada 2013 roku, mając na celu sprawdzenie różnic w skuteczności pomiędzy dawkami 2 mg/kg mc. Q3W a 10 mg/kg mc. Q3W oraz bezpieczeństwo terapii. Uzyskane wyniki analizy zostały ocenione przez zewnętrzną komisję oceniającą i w związku z brakiem zastrzeżeń odnośnie do skuteczności oraz bezpieczeństwa, badanie KEYNOTE-002 było dalej kontynuowane zgodnie z pierwotnym protokołem. Druga analiza pośrednia (IA2, *interim analysis*) została zaplanowana na moment, gdy wystąpi 270 przypadków progresji oraz wystąpi 210 zgonów. Praca Ribas 2015 została opracowana na podstawie danych zebranych i analizowanych na potrzeby IA2. Na stan zgodny z datą odcięcia zbierania danych (12 maja 2014 roku) wystąpiło w sumie 215 zgonów, 410 przypadków progresji, a okres obserwacji pacjentów wyniósł 10 mies.

W badaniu przeprowadzono randomizację metodą IVRS/IXRS ze stratyfikacją ze względu na stopień sprawności fizycznej mierzonej w skali ECOG (0 vs 1), stężenie LDH (normalne vs podwyższone: $\geq 110\%$ ULN) oraz mutację genu BRAF (obecna mutacja V600 vs typ dziki). Badanie było częściowo zaślepienie (podwójne zaślepienie w grupie badanej, brak zaślepienia w grupie kontrolnej). Z tego powodu wiarygodność badania została oceniona na 3 pkt./5 pkt. w skali Jadad. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme Corp.

11.2.2. Badania włączone do porównania pośredniego

W niniejszej analizie do porównania pośredniego, oprócz badania dla PEMBR opisanego powyżej, włączono następujące badania:

- BRIM-3,
- Hersh 2011,
- Robert 2011,
- BREAK-3.

Wszystkie włączone badania zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA według AOTM), wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. Badanie Robert 2011 opisano jako podwójnie zaślepienie (*double-blind*) natomiast w pozostałych badaniach rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. W większości badań przeprowadzono randomizację z zastosowaniem metody IVRS (*ang. Interactive voice response system*), która zapewnia ukrycie kodu alokacji. Wyjątek stanowiła praca Hersh 2011, w której nie opisano zastosowanego sposobu randomizacji. W badaniu Robert 2011 zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na stadium choroby, miejsce badania/rejon geograficzny oraz stan sprawności wg ECOG, natomiast w badaniu BRIM-3 dodatkowo stratyfikacja obejmowała poziom LDH (normalny vs podwyższony). W badaniu BREAK-3 przeprowadzono stratyfikację pacjentów wyłącznie ze względu na stadium choroby. We wszystkich pracach przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczną badań BRIM-3, Robert 2011 i BREAK-3 oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, natomiast pracy Hersh 2011 przyznano 2/5 punktów w skali Jadad.

Populację docelową we wszystkich czterech badaniach stanowili pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W badaniach wzięło udział łącznie 1499 pacjentów, spośród których 811 chorych włączono do grup badanych, a 688 do grup kontrolnych (Tabela 25). Mediana wieku pacjentów wyniosła powyżej 50 lat, wahając się w zakresie 53–66 roku w grupach badanych i 50–60 roku w grupach kontrolnych, z wyjątkiem badania Robert 2011 w którym raportowany był średni wiek pacjentów (IPI + DTIC: 57,5 roku; DTIC + PLC: 56,4 roku). Wszyscy pacjenci włączeni do badań nie byli wcześniej poddaniu leczeniu systemowemu w kierunku nieoperacyjnego, przerzutowego czerniaka. W przypadku badań BRIM-3 i BREAK-3 wymagana była również obecność mutacji BRAF V600E. Pacjenci z grup badanych przyjmowali DAB, WEM, IPI lub IPI w skojarzeniu z DTIC, natomiast w grupach kontrolnych chorzy byli leczeni DTIC w monoterapii lub skojarzeniu z IPI lub PLC. Poniżej przedstawiono schematy terapeutyczne zastosowane w poszczególnych badaniach (Tabela 25).

Tabela 25.
Schematy terapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Grupa badana	Grupa kontrolna
BRIM-3	WEM 960 mg doustnie 2 razy dziennie	DTIC 1000 mg/m ² pc. dożylnie co 3 tyg.
Hersh 2011	IPI 3 mg/kg mc. co 4 tygodnie 4 dawki	IPI 3 mg/kg mc. co 4 tygodnie 4 dawki + DTIC 250 mg/m ² pc./dzień przez 5 kolejnych dni co 3 tyg., maksymalnie przez 6 cykli
Robert 2011	Faza podstawowa: • IPI 10 mg/kg mc. + DTIC 850 mg/m ² pc. Faza podtrzymująca (po 24. tyg. terapii): • IPI co 12 tygodni vs PLC co 12 tyg.	Faza podstawowa: • DTIC 850 mg/m ² pc. + PLC;
BREAK-3	DAB 150 mg doustnie 2 razy dziennie	DTIC 1000 mg/m ² pc. dożylnie co 3 tyg.

W przypadku badań BRIM-3, Robert 2011 oraz BREAK-3 pacjenci mogli przyjmować lek badany do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych, natomiast okres interwencji w badaniu Hersh 2011 został ustalony na 16 tyg.

W badaniu BRIM-3 pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. W pracy Robert 2011 jako pierwszorzędowny punkt końcowy uznano przeżycie całkowite, natomiast w próbie klinicznej BREAK-3 przeżycie wolne od progresji choroby. Pierwszorzędownym punktem w pracy Hersh 2011 była ocena odpowiedzi na leczenie oraz analiza profilu bezpieczeństwa leczenia.

We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*. Wyniki skuteczności terapii analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT) a bezpieczeństwa zgodnie z zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Wyjątek stanowiło badanie Hersh 2011 w którym zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano analizę mITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

11.3. Analiza homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez metaanalizę sieciową. Uwzględniono następujące badania:

- KEYNOTE-006 (PEMBR vs IPI),
- BRIM-3 (WEM vs DTIC),
- Hersh 2011 (IPI vs IPI + DTIC),
- Robert 2011 (IPI + DTIC vs DTIC),
- BREAK-3 (DAB vs DTIC).

Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego i komparatorów oraz raportowanych punktów końcowych.

11.3.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA według AOTM), wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości badań rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, natomiast w badaniu Robert 2011 zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*) a metoda zaślepienia została opisana prawidłowo. Jakość metodologiczną większości badań oceniono jako średnią (3/5 pkt.) w skali Jadad, ze względu na brak ich zaślepienia (KEYNOTE-006, BRIM-3, BREAK-3) lub brak opisu metod zaślepienia i randomizacji (Robert 2011). Wyjątek stanowiła praca Hersh 2011, której wiarygodność metodologiczną oceniono jako niską (2/5 pkt. w skali Jadad) ze względu na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji.

Wszystkie prace przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>100 pacjentów) a 3 badania obejmowały powyżej 500 chorych (KEYNOTE-006, BRIM-3, Robert 2011). W badaniach BRIM-3 i BREAK-3 wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie aż do wystąpienia progresji choroby. W przypadku

badania KEYNOTE-006 grupa badana (PEMBR) przyjmowała leczenie do wystąpienia progresji choroby, natomiast leczenie w grupie kontrolnej było kontynuowane do przyjęcia w sumie 4 dawek IPI. Okres interwencji w badaniu Robert 2011 obejmował 24 tyg. leczenia podstawowego, po którego zakończeniu terapia była kontynuowana do wystąpienia progresji choroby. Pacjenci włączeni do badania Hersh 2011 podlegali 16 tyg. okresowi interwencji w grupie przyjmującej lek badany oraz 18 tyg. leczenia w grupie kontrolnej. Wszystkie badania były ukierunkowane na detekcję różnic między lekami badanymi a kontrolą (*superiority*).

W próbach klinicznych BREAK-3, BRIM-3, Hersh 2011 oraz KEYNOTE-006 (zmiana protokołu) zezwolono pacjentom na zmianę leczenia (*cross-over*). W próbie klinicznej BREAK-3 pacjenci leczeni DTIC mogli przejść do grupy leczonej DAB jeśli wystąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależną komisję oceniającą. W badaniu BRIM-3 przejście z grupy DTIC do WEM odbywało się za rekomendacją Komisji ds. Monitorowania bezpieczeństwa. W badaniu Hersh 2011 pacjenci mieli możliwość zmienić monoterapię IPI na IPI + DTIC po wystąpieniu progresji choroby. W trakcie badania KEYNOTE-006, wbrew pierwotnym założeniom próby klinicznej, zezwolono pacjentom przyjmującym IPI na przejście do grupy leczonej PEMBR ze względu na jego istotnie wyższą skuteczność, lecz nie podano dokładnych informacji dotyczących warunków przejścia i/lub liczebności pacjentów, która zmieniła leczenie.

W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT). W pracy Hersh 2011 analiza wyników dla skuteczności została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku lub jedną częściową dawkę leku. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzana była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego, z wyjątkiem pracy Hersh 2011 gdzie dodatkowo uwzględniono 2 pacjentów którzy nie spełnili kryteriów włączenia protokołu i byli leczeni w ramach programu *compassionate-use*.

Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów	Okres interwencji	Cross-over pacjentów	Testowana hipoteza	Analiza wyników		J
		RCT	Z					Sk	B	
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI	TAK	NIE	277 vs 278	Do wystąpienia PD vs 4 cykle IPI/Do wystąpienia PD	W trakcie próby klinicznej zezwolono na przejście pacjentów z grupy leczonej IPI do grupy PEMBR (brak szczegółów)	<i>superiority</i>	ITT	mITT	3/5
BRIM-3	WEM vs DTIC	TAK	NIE	337 vs 338	Do wystąpienia PD	Pacjenci przyjmujący DTIC mogli przejść do grupy leczonej WEM za rekomendacją Komisji ds. Bezpieczeństwa	<i>superiority</i>	ITT	mITT	3/5
Hersh 2011	IPI vs IPI + DTIC	TAK	NIE	37 vs 35	16 tyg. vs 18 tyg.	Pacjenci z grupy leczonej IPI mogli przejść do grupy przyjmującej IPI + DTIC po wystąpieniu PD	<i>superiority</i>	mITT ^a	mITT ^b	2/5
Robert 2011	IPI + DTIC vs DTIC	TAK	TAK	250 vs 252	Faza podstawowa 24 tyg. Faza podtrzymująca do wystąpienia PD	NIE	<i>superiority</i>	ITT	mITT	3/5
BREAK-3	DAB vs DTIC	TAK	NIE	187 vs 63	Do wystąpienia PD	Pacjenci stosujący DTIC mogli przejść do grupy leczonej DAB po wystąpieniu PD	<i>superiority</i>	ITT	mITT	3/5

Z – podwójne zaślepienie; Sk – analiza skuteczności; B – analiza bezpieczeństwa; J – Jadad; PD – progresja choroby

a) Populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego,

b) Podczas analizy bezpieczeństwa w populacji mITT uwzględniono dodatkowo 2 pacjentów którzy nie spełnili kryteriów włączenia protokołu i byli leczeni w ramach programu *compassionate-use*

11.3.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowanym zaawansowanym czerniakiem. Mediana wieku pacjentów wynosiła powyżej 50 lat, wahając się w zakresie 53–66 roku w grupach badanych i 50–62 roku w grupach kontrolnych, z wyjątkiem pracy Robert 2011, w której raportowany był średni wiek pacjentów (IPI + DTIC: 57,5 roku; DTIC + PLC: 56,4 roku). W większości badań pacjenci nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu w kierunku nieoperacyjnego, przerzutowego czerniaka. Jedynie w badaniu KEYNOTE-006 mogli uczestniczyć chorzy poddani uprzednio leczeniu systemowemu, stanowiąc 33%–35% pacjentów danych grup. W badaniach KEYNOTE-006, Hersh 2011 oraz BREAK-3 dozwolone było wcześniejsze stosowanie immunoterapii, a odsetki pacjentów były zróżnicowane (3%–51%). W przypadku badań BRIM-3 i BREAK-3 do włączenia do próby klinicznej wymagana była potwierdzona obecność mutacji BRAF V600E, natomiast w badaniu KEYNOTE-006 u wszystkich włączonych pacjentów status mutacji BRAF V600E musiał być znany.

Odsetek mężczyzn biorących udział w badaniu był zbliżony we wszystkich włączonych badaniach i zawierał się w granicach 57%–63% dla grup badanych oraz 54%–74% w przypadku grup kontrolnych. Grupy analizowane w badaniach charakteryzowały się podobnym odsetkiem pacjentów o stanie sprawności w stopniu 0 lub 1 wg ECOG, wahając się w zakresach odpowiednio 66%–89% oraz 5–33%. Wyjątek stanowiła praca Hersh 2011, w której nie raportowano danych dla sprawności chorych. Odsetek pacjentów z przerzutami w stadium M0 wynosił $< 5\%$ we wszystkich 3 badaniach raportujących tę charakterystykę (KEYNOTE-006, Rober 2011, BREAK-3). W większości badań odsetki pacjentów z przerzutami w stadium M1a w danych grupach nie przekraczały poziomu 15%, z wyjątkiem badań Hersh 2011 oraz Robert 2011. Ponadto, jedynie w pracach Hersh 2011 i Robert 2011 raportowano wśród analizowanych grup $> 20\%$ odsetek przerzutów w stadium M1b oraz $< 60\%$ odsetek przerzutów w stadium M1c. W badaniach BRIM-3, Robert 2011, BREAK-3 nie stwierdzono przerzutów do mózgu u żadnego z analizowanych pacjentów, natomiast w badaniu KEYNOTE-006 odsetek chorych z przerzutami wynosił 10% w każdej z grup.

Szczegółowe dane nt. cech populacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 27).

Tabela 27.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Mediana wieku [lata]	Odsetek mężczyzn	Mutacja BRAF V600E	Mutacja BRAF (ogółem)	Stan ECOG			Przerzuty					Przerzuty do mózgu	Podwyższony poziom LDH	Uprzednie leczenie systemowe	Uprzednia immunoterapia
						0	1	IIIU	M0	M1	M1a	M1b	M1c				
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI	63 vs 62	63% vs 58%	bd	35% vs 39% ^a	68% vs 68%	32% vs 32%	bd	3% vs 5%	97% vs 95% ^a	12% vs 11%	15% vs 19%	68% vs 64%	10% vs 10%	35% vs 33%	33% vs 35%	3% vs 4%
BRIM-3	WEM vs DTIC	56 vs 52	59% vs 54%	100% vs 100%	bd	68% vs 68%	32% vs 32%	6% vs 4%	bd	94% vs 96%	10% vs 12%	18% vs 19%	66% vs 65%	0% vs 0%	58% vs 58%	0% vs 0%	bd
Hersh 2011	IPI vs IPI + DTIC	66 vs 60	57% vs 74%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	100% vs 97%	22% vs 17%	22% vs 34%	57% vs 46%	bd	27% vs 23%	0% vs 0%	51% vs 40%
Robert 2011	IPI + DTIC vs DTIC	57,5 vs 56,4 ^b	61% vs 59%	bd	bd	71% vs 71%	29% vs 29%	Bd	2% vs 3%	98% vs 97%	15% vs 17%	26% vs 25%	57% vs 55%	0% vs 0%	37% vs 44%	0% vs 0%	bd
BREAK-3	DAB vs DTIC	53 vs 50	60% vs 59%	100% vs 100%	bd	66% vs 70% ^d	33% vs 25% ^d	bd	3% vs 2%	97% vs 98%	12% vs 16%	18% vs 19%	66% vs 63%	0% vs 0%	36% vs 30%	0% vs 0%	28% vs 24%

a) Dla części pacjentów raportowano status przerzutów M1 bez dodatkowej specyfikacji (1% vs 2%)

b) Średnia

c) Dla 5% pacjentów z grupy IPI + DTIC nie raportowano statusu sprawności wg ECOG

d) Raportowano <1% oraz 5% pacjentów o nieznanym stanie sprawności wg ECOG odpowiednio w grupach DAB i DTIC.

11.3.3. Komparatory

W odnalezionych badaniach PEMBR porównywano bezpośrednio z IPI (KEYNOTE-002). Skuteczność IPI w monoterapii porównywano z IPI w skojarzeniu z DTIC w pracy Hersh 2011, natomiast w pracy Robert 2011 raportowano skuteczność IPI w skojarzeniu z DTIC w porównywaniu z monoterapią DTIC. Wspólną grupę referencyjną dla porównania z PEMBR vs DTIC stanowi zatem IPI + DTIC, natomiast dla porównania PEMBR vs WEM i vs DAB możliwe jest porównanie poprzez IPI + DTIC a następnie DTIC. Odnalezione badania umożliwiają rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego (Rysunek 16, Tabela 28).

Rysunek 16.
Schemat możliwych połączeń i porównań dla badań włączonych do analizy klinicznej

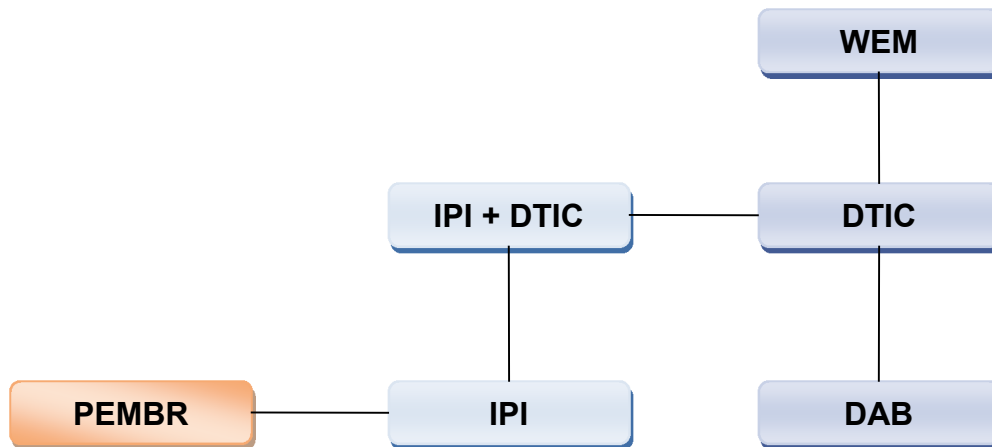


Tabela 28.
Zestawienie porównań włączonych do podstawowej analizy klinicznej

Badanie	Porównanie
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI
Hersh 2011	IPI vs IPI + DTIC
Robert 2011	IPI + DTIC vs DTIC
BRIM-3	WEM vs DTIC
BREAK-3	DAB vs DTIC

11.3.4. Dawkowanie

Dawki i drogi podania poszczególnych leków porównywanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 26). W badaniu KEYNOTE-006 pacjenci z grupy badanej przyjmowali PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w 1. dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie. Monoterapia IPI została uwzględniona badaniu KEYNOTE-006 jako grupa kontrolna, a w badaniu Hersh 2011 jako grupa badana. W obydwu

pracach, IPI podawany był we wlewie, w dawce 3 mg/kg mc. w 1. dniu każdego cyklu, do czasu przyjęcia przez chorego w sumie 4. dawek leku. W badaniu KEYNOTE-006, IPI podawano co 3 tygodnie, natomiast w pracy Hersh 2011 w cyklach 4-tygodniowych. IPI w skojarzeniu z DTIC stanowił interwencję w pracach Hersh 2011 (grupa kontrolna) oraz Robert 2011 (grupa badana), a schemat leczenia różnił się znacznie pod względem dawkowania. W pracy Hersh 2011, IPI podawany był we wlewie w dawce 3 mg/kg mc. co 4 tygodnie (4 dawki), a DTIC (250 mg/m²/dzień) przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie (≤6 cykli). W pracy Robert 2011, zastosowano wyższą dawkę IPI, 10 mg/kg mc. podawaną co każde 3 tygodnie w skojarzeniu z DTIC w dawce 850 mg/m² pc. również przyjmowanym co 3 tygodnie. Terapia DTIC była podawana w grupach kontrolnych w trzech badaniach (Robert 2011, BRIM-3, BREAK-3), a dawkowanie i sposób podania były zbliżone. W badaniach BRIM-3 oraz BREAK-3, DTIC podawany był dożylnie w dawce 1000 mg/m² pc. co każde 3 tygodnie, natomiast w badaniu Robert 2011 zastosowano taki sam cykl leczenia (co 3 tyg.) przy niższej dawce DTIC 850 mg/m² pc. Leki podawane doustnie, WEM oraz DAB, przyjmowali pacjenci w grupach badanych odpowiednio w próbach klinicznych BRIM-3 oraz BREAK-3. WEM przyjmowany był w dawce 960 mg dwa razy na dobę, natomiast DAB w dawce 150 mg również dwa razy na dobę.

Tabela 29.

Dawki w schematach terapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	PEMBR	IPI	IPI + DTIC	DTIC	WEM	DAB
KEYNOTE-006	i.v. 10 mg/kg mc. Q3W	i.v. 3 mg/kg mc. Q3W (4 dawki)	x	x	x	x
BRIM-3	x	x	x	i.v. 1000 mg/m ² pc. Q3W	p.o. 960 mg 2x/doba	x
Hersh 2011	x	i.v. 3 mg/kg mc. Q4W (4 dawki)	i.v. IPI 3 mg/kg mc. Q4W (4 dawki) + i.v. DTIC 250 mg/m ² pc/doba przez 5 dni Q3W. (≤6 cykli)	x	x	x
Robert 2011	x	x	i.v. IPI 10 mg/kg mc. Q3W (4 dawki) + i.v. DTIC 850 mg/m ² pc. Q3W	i.v. 850 mg/m ² pc. Q3W	x	x
BREAK-3	x	x	x	i.v. 1000 mg/m ² pc. Q3W	x	p.o. 150 mg 2x/doba

11.3.5. Punkty końcowe

Istotnymi punktami końcowymi raportowanymi w większości analizowanych badań były:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji.

W większości z badań włączonych do analizy klinicznej, odpowiedź na leczenie oraz wystąpienie progresji choroby określano w ocenie podstawowej zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST 1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Wyjątek stanowiła praca

Robert 2011, w której do oceny nowotworu zastosowano zmodyfikowane kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach KEYNOTE-006 oraz BRIM-3. W pracy Robert 2011 jako pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniono przeżycie całkowite, a przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu BREAK-3. Obiektywna odpowiedź na leczenie wraz z analizą bezpieczeństwa stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe w pracy Hersh 2011.

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały przedstawione jedynie w pracy Hersh 2011. We wszystkich badaniach raportowano dane dla przeżycia całkowitego pacjentów, chorych którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, opisano poprawie liczebności i powody utraty z badania lub przerwania terapii oraz analizowano bezpieczeństwo stosowanych interwencji.

Tabela 30.
Zestawienie punktów końcowych dla badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	OS	PFS	Kryteria oceny
KEYNOTE-006	PEMBR vs IPI	TAK	TAK	RECIST 1.1
BRIM-3	WEM vs DTIC	TAK	TAK	RECIST 1.1
Hersh 2011	IPI vs IPI + DTIC	TAK	NIE	RECIST 1.1
Robert 2011	IPI + DTIC vs DTIC	TAK	TAK	zmodyfikowane kryteria WHO
BREAK-3	DAB vs DTIC	TAK	TAK	RECIST 1.1

11.3.6. Podsumowanie

Pod względem metodyki badań jednym z czynników różnicujących jest okres interwencji, gdyż w badaniach uwzględniano zarówno predefiniowane okresy leczenia jak i kontynuowanie terapii aż do momentu wystąpienia progresji choroby – wynika to jednak ze specyfiki stosowanych terapii. Ponadto, w ramach części badań pacjenci mieli możliwość przejścia z grup kontrolnych do grup badanych, po wystąpieniu u nich progresji choroby.

Populację docelową większości włączonych badań stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym, czerniakiem, bez wcześniejszej terapii systemowej w historii choroby. W badaniu KEYNOTE-006 około jedna trzecia chorych uprzednio poddanych leczeniu systemowemu, które nie obejmowało stosowania IPI. Uprzednie stosowanie immunoterapii było dozwolone tylko w części włączonych badań (KEYNOTE-006, Hersh 2011, BREAK-3), a odsetki pacjentów w danych grupach różniły się raportowanych w pracach (odpowiednio: 3% vs 4%; 51% vs 40%; 28% vs 24%).

Pod względem dawkowania, w badaniach KEYNOTE-006 oraz Hersh 2011 uwzględniano różny czas podawania IPI, stosując odpowiednio cykle 3- lub 4-tygodniowe. Jednakże największe różnice w schematach terapeutycznych zaobserwowano dla leczenia skojarzonego IPI + DTIC:

- Hersh 2011: IPI 3 mg/kg mc. Q4W, 4 cykle + DTIC 250 mg/m² pc./dzień przez 5 kolejnych dni Q3W., ≤6 cykli,
- Robert 2011: IPI 10 mg/kg mc. Q3W (4 dawki) + DTIC 850 mg/m² pc. Q3W).

W większości włączonych badań odpowiedź na stosowane interwencje była oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. Wyjątek stanowiła praca Robert 2011, w której zastosowano zmodyfikowane kryteria WHO, różniące się od zaleceń RECIST 1.1 pod względem definicji częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (Rozdz. 2.7.1). Od większości badań znacznie odbiegała praca Hersh 2011, w której nie zawarto danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mimo wskazanych różnic zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej, uwzględniając dwa scenariusze, w ramach których włączono badanie Hersh 2011 (scenariusz pierwszy dla pacjentów uprzednio nieleczonych) lub nie (scenariusz drugi dla pacjentów uprzednio nieleczonych, Rozdz. 10.6.2). Za bardziej wiarygodny uznano scenariusz drugi.

12. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Badanie KEYNOTE-006 obejmuje wyniki dla I oraz II linii leczenia (pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem). Badanie zaprezentowane w ramach analizy dodatkowej – KEYNOTE-002 – obejmuje wyniki dla III linii leczenia (pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem). Badanie KEYNOTE-001 obejmuje populację mieszaną pod względem wcześniejszej historii leczenia zaawansowanego czerniaka (pacjenci nieleczeni, pacjenci leczeni ipilimumabem). Ponadto:

- wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione poniżej (KEYNOTE-006 Rozdz. 12.1.1, 12.1.2, 12.1.3, 12.1.4, KEYNOTE-002 Rozdz. 12.3.1, 12.3.2, 12.3.3, 12.3.4, 12.3.5),
- wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione poniżej dla ogólnych punktów końcowych (np. AE ogółem, KEYNOTE-006 Rozdz. 12.1.6, KEYNOTE-002 Rozdz. 12.3.7), a także w Aneksie dla szczegółowych punktów końcowych (KEYNOTE-006 Rozdz. 21.4, KEYNOTE-002 Rozdz. 21.5),
- dane obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo dla badania KEYNOTE-001 zostały przedstawione w Aneksie (odpowiednio Rozdz. 21.6 oraz Rozdz. 21.7),
- wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej (Rozdz. 12.2) oraz w Aneksie (Rozdz. 21.8),
- wyniki porównania efektywności różnych dawek PEMBR przedstawiono poniżej (Rozdz. 12.4).

12.1. I oraz II linia leczenia, pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-006 dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) i uprzednio leczonych, ale terapią nieobejmującą IPI (II linia leczenia). Przedstawiono także wyniki analizy w podgrupach dla I oraz II linii leczenia.

Wyniki dla czasu do progresji choroby, odpowiedzi na leczenie, przerwania terapii oraz analizy bezpieczeństwa zostały opracowane w oparciu o dane zebrane do 3 września 2014 roku, gdy mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 7,9 mies. (zakres 6,1–11,5 mies.). Wyniki dla przeżycia całkowitego zostały opracowane na podstawie danych zebranych do 3 marca 2015 roku, gdy wszyscy pacjenci mieli minimum 12-miesięczny okres obserwacji [REDACTED]

12.1.1. Progresja choroby

Terapia PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z IPI przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji choroby zarówno przy zastosowaniu oceny wg kryteriów RECIST (4,1 mies. vs 2,8 mies.; HR = 0,58 [0,47; 0,72]; p<0,001; Tabela 31) jak i [REDACTED]

Tabela 31.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		IPI		PEMBR vs IPI		GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
RECIST						
277	4,1 mies. [2,9; 6,9]	278	2,8 mies. [2,8; 2,9]	HR = 0,58 [0,47; 0,72]	p<0,001	W

Po 6 mies. okresie obserwacji, 46% pacjentów w grupie PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W oraz 27% pacjentów w grupie IPI było wolnych od progresji choroby mierzonej kryteriami RECIST, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami przekroczyła poziom istotności statystycznej (RB = 1,75 [1,39; 2,21]; NNT = 6 [4; 9]; Tabela 32).

Tabela 32.

Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

Okres obserwacji [mies.]	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	IPI	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GRADE
	n/N (%)	n/N (%)			
RECIST					
6 mies.	129/277 (46%)	74/278 (27%)	RB = 1,75 [1,39; 2,21]	NNT = 6 [4; 9]	W

12.1.2. Przeżycie całkowite

Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie PEMBR 10 mg/kg mc. QW3 jak i IPI, przy czym różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej PEMBR (HR = 0,69 [0, 52; 0,90]; p = 0,00358; Tabela 33).

Tabela 33.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		IPI		PEMBR vs IPI		GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
277	NR [NR; NR]	278	NR [12,7; NR]	HR = 0,69 [0, 52; 0,90]	p = 0,00358	W

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Po 12 mies. okresie obserwacji istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów stosujących PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami stosującymi IPI (68% vs 58%; RB = 1,17 [1,03; 1,33; NNT = 11 [6; 51], Tabela 34).

Tabela 34.
Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

Okres obserwacji [mies.]	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	IPI	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GRADE
	n/N (%)	n/N (%)			
12 mies.	189/277 (68%)	162/278 (58%)	RB = 1,17 [1,03; 1,33]	NNT = 11 [6; 51]	W

12.1.3. Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów przyjmujących PEMBR 10 mg/kg mc. QW3 w porównaniu chorymi stosującymi IPI (33% vs 12% pacjentów; RB = 2,77 [1,93; 3,97]; NNT = 5 [4,8], Tabela 35). Znamienną przewagę PEMBR 10 mg/kg mc. QW3 nad IPI wykazano także odnośnie do całkowitej (6% vs 1%) oraz częściowej (27% vs 10%) odpowiedzi na leczenie (odpowiednio RB = 4,27 [1,45; 12,51], NNT = 22 [13; 65] oraz RB = 2,56 [1,72; 3,80], NNT = 7 [5; 11]; Tabela 35). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami odnośnie do liczby pacjentów ze stabilizacją choroby oraz z progresją choroby (Tabela 35).

Tabela 35.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji ITT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
RECIST					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	91/277 (33%)	33/278 (12%)	RB = 2,77 [1,93; 3,97]	NNT = 5 [4; 8]	W
Całkowita odpowiedź (CR)	17/277 (6%)	4/278 (1%)	RB = 4,27 [1,45; 12,51]	NNT = 22 [13; 65]	S
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	74/277 (27%)	29/278 (10%)	RB = 2,56 [1,72; 3,80]	NNT = 7 [5; 11]	S
Stabilna choroba^a	39/277 (14%)	46/278 (17%)	RB = 0,85 [0,57; 1,26]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby ^b	14/277 (5%)	10/278 (4%)	RB = 1,41 [0,63; 3,11]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]	S
Progresja choroby	114/277 (41%)	136/278 (49%)	RR = 0,84 [0,70; 1,01]	RD = -0,08 [-0,16; 0,005]	S
Trwające odpowiedzi na leczenie	88/91(97%)	29/33 (88%)	RB = 1,10 [0,96; 1,26]	RD = 0,09 [-0,03; 0,21]	S

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy

b) Pacjenci bez mierzalnych zmian nowotworowych (wg kryteriów RECIST 1.1 lub irRC) w punkcie początkowym, u których w trakcie badania nie wystąpiła progresja choroby lub całkowita odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W oraz IPI zarówno przy zastosowaniu kryteriów RECIST [redacted] natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie zostały osiągnięte w żadnej z grup (Tabela 36).

Tabela 36.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

Punkt końcowy	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		IPI	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
RECIST				
TTR	277	85 dni (36–251)	278	87 dni (80–250)
DOR	277	NR (42 ⁺ –246 ⁺)	278	NR (33 ⁺ –239 ⁺)

znak „+” oznacza iż nie zaobserwowano progresji choroby podczas ostatniej oceny (przed datą *cut-off* zbierania danych do raportu pośredniego). TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*); NR – not reached (nie osiągnięto); ITT – grupy pacjentów wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

12.1.4. Analiza w podgrupach

W badaniu KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach odnośnie do PFS oraz OS. Poniżej przedstawiono analizę dla parametrów obejmujących linię leczenia pacjenta oraz obecność mutacji BRAF.

Wyniki analizy wykazały, że terapia PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z IPI powoduje istotnie statystyczne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, a także czasu całkowitego przeżycia pacjentów. Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na stosowaną linię leczenia wskazuje, że terapia PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z IPI przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji choroby w subpopulacji pacjentów uprzednio nieleczonych. W subpopulacji pacjentów leczonych w II linii terapii zaawansowanego czerniaka nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, a różnica pomiędzy podgrupami osiągnęła znamienność statystyczną (p dla interakcji $< 0,05$; Tabela 37). Jednakże już w przypadku przeżycia całkowitego pacjentów różnice w zakresie wpływu PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z IPI w podgrupach pacjentów leczonych w ramach I oraz II linii nie były istotne statystycznie (p dla interakcji $> 0,05$; Tabela 37). Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji badania KEYNOTE-006 uwzględniające wpływ terapii na przeżycie pacjentów odpowiadają efektom także dla subpopulacji chorych w I oraz II linii terapii.

Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych pod względem statusu mutacji genu BRAF wskazuje, że terapia PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z IPI przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji choroby a także czasu przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów bez mutacji BRAF. W subpopulacji chorych z mutacją BRAF nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, jednakże różnice pomiędzy podgrupami nie były znamienne statystycznie ($p > 0,05$, Tabela 37), co oznacza, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji badania KEYNOTE-006 uwzględniające wpływ terapii na przeżycie pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji choroby odpowiadają efektom także dla subpopulacji chorych z lub bez mutacji BRAF.

Tabela 37.
PFS oraz OS w porównaniu PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI wg podgrup (KEYNOTE-006)

Podgrupy pacjentów		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI	
		n/N	HR [95% CI]
PFS			
	Ogółem	345/555	HR = 0,58 [0,47; 0,72]
Linia leczenia	1	217/366	HR = 0,50 [0,38; 0,66]
	2	128/188	HR = 0,80 [0,56; 1,14]
	P dla interakcji		0,041
Mutacja BRAF	Nie (typ dziki)	208/348	HR = 0,57 [0,43; 0,75]
	Tak, anty-BRAF	71/96	HR = 0,87 [0,53; 1,40]
	Tak, nie anty-BRAF	65/108	HR = 0,44 [0,26; 0,75]
	P dla interakcji		0,152
OS			
	Ogółem	204/555	HR = 0,69 [0,52; 0,90]
Linia leczenia	1	127/366	HR = 0,68 [0,47; 0,96]
	2	77/188	HR = 0,69 [0,44; 1,09]

Podgrupy pacjentów		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI	
		n/N	HR [95% CI]
P dla interakcji			0,960
Mutacja BRAF	Nie (typ dziki)	138/348	HR = 0,66 [0,47; 0,92]
	Tak, anty-BRAF	43/96	HR = 0,84 [0,46; 1,54]
	Tak, inna niż anty-BRAF	22/108	HR = 0,71 [0,30; 1,67]
	P dla interakcji		0,791

12.1.5. Przerwanie terapii

Spośród 555 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji (277 do PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W; 278 do IPI), przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 277 (100%) pacjentów przyjmujących PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W oraz 256 (92%) chorych leczonych IPI. Okres obserwacji wszystkich pacjentów wynosił minimum 6 mies. z medianą 7,9 mies. (zakres 6,1–11,5 mies.).

Na podstawie danych zebranych do 3 września 2014 roku raportowano, że 45% pacjentów nadal kontynuowało terapię PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W, natomiast 52% pacjentów ukończyło leczenie IPI zgodnie z założeniami badania klinicznego (Tabela 38).

Tabela 38.
Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI

Kontynuowanie terapii	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)
Pacjenci kontynuujący terapię	125/277 (45%)	ND
Ukończenie planowanego cyklu leczenia	x	144/278 (52%)

ND – nie dotyczy

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami odnośnie do ryzyka przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza, wycofania pacjenta z badania i innych (Tabela 39).

Tabela 39.
Przerwanie terapii dla porównania między PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT

Przerwanie terapii	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Ogółem*	152/277 (55%)	100/278 (36%)	ND	ND	ND
Z powodu progresji*	103/277 (37%)	41/278 (15%)	ND	ND	ND
Z powodu AE	29/277 (11%)	37/278 (13%)	RR = 0,79 [0,50; 1,24]	RD = -0,03 [-0,08; 0,03]	S
Wystąpienie pacjenta z badania	8/277 (3%)	7/278 (3%)	RR = 1,15 [0,42; 3,12]	RD = 0,004 [-0,02; 0,03]	S
Z powodu zgonu	1/277 (≤1%)	6/278 (2%)	RR = 0,17 [0,02; 1,38]	RD = -0,02 [-0,04; 0,001]	S

Przerwanie terapii	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Na podstawie decyzji lekarza	5/277 (2%)	4/278 (1%)	RR = 1,25 [0,34; 4,62]	RD = 0,004 [-0,02; 0,02]	S
Uzyskana całkowita odpowiedź na leczenie	1/277 (≤1%)	0/278 (0%)	RB = 3,01 [0,12; 73,59]	RD = 0,004 [-0,01; 0,01]	S
Inne przyczyny	5/277 (2%)	5/278 (2%)	RR = 1,00 [0,29; 3,43]	RD = 0,0001 [-0,02; 0,02]	S

Do grupy IPI zostało zrandomizowanych 278 pacjentów z których 22 nie przyjęło planowanego leczenia, lecz mimo to zostali uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja ITT)

* Ze względu na fakt, że pacjenci stosujący IPI mieli określony czas stosowania leku (maksymalnie 4 dawki w odstępach 3-tygodniowych), podczas gdy PEMBR nie (do momentu progresji choroby), uznano, że porównywanie uzyskanych wyników jest niezasadne (zarówno dot. progresji, jak i ogółem, w którą wliczana jest progresja).

12.1.6. Analiza bezpieczeństwa

Natomiast zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u takiego samego odsetka chorych przyjmujących PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W jak i IPI (73%w obu grupach; RR = 1,00 [0,90; 1,11]; Tabela 40).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniach 3.–5. uznanych za związane z leczeniem było znamienne niższe w grupie PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z pacjentami leczonymi IPI (10% vs 20% pacjentów; RR = 0,51 [0,33; 0,78]; NNT = 11 [7; 27], Tabela 40). Natomiast zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia

(Tabela 41).

Zgon jednego z pacjentów z grupy IPI uznano za związany z leczeniem, gdyż pacjent zmarł w wyniku zaburzeń metabolicznych po biegunce wywołanej przyjmowaniem IPI.

Tabela 40.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE uznane za związane z leczeniem ^a	202/277 (73%)	187/256 (73%)	RR = 1,00 [0,90; 1,11]	RD = -0,001 [-0,08; 0,07]	W
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE w stopniu 3.–5. uznane za związane z leczeniem	28/277 (10%)	51/256 (20%)	RR = 0,51 [0,33; 0,78]	NNT = 11 [7; 27]	S
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon uznany za związany z leczeniem ^a	0/277 (0%)	1/256 (≤1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,53]	RD = -0,004 [-0,01; 0,01]	S

a) Uznane za związane z leczeniem przez badacza.

Tabela 41.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przerwanie terapii z powodu AE uznanych za związane z leczeniem ^a	19/277 (7%)	24/256 (9%)	RR = 0,73 [0,41; 1,30]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	S
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Uznane za związane z leczeniem przez badacza.

Znamienne wyniki analiz dla poszczególnych AE i SAE przedstawiono poniżej (Tabela 42). Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w Aneksie (Rozdz. 21.4).

Tabela 42.
Poszczególne zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane z istotnymi statystycznie różnicami dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI

Rodzaj AE/SAE	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W IS zmniejszenie ryzyka względem IPI	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W IS zwiększenie ryzyka względem IPI
AE		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ogółem, uznane za związane z leczeniem	Biegunka, świąd	Osłabienie, ból stawów, bielactwo nabyte
W stopniu 3.–5., uznane za związane z leczeniem		x
Specjalnego zainteresowania²	Zapalenie okrężnicy	Niedoczynność tarczycy
Specjalnego zainteresowania w stopniu 3.–5.		x
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ PEMBR na częstość występowania działań niepożądanych ogółem był podobny do WEM oraz DTIC (AE ogółem występowały u odpowiednio [REDACTED] 99% oraz 93%³ pacjentów; brak danych dla DAB). Także częstość SAE była podobna dla PEMBR oraz analizowanych komparatorów ([REDACTED] DAB 29%, DTIC 29%⁴, WEM 33%, Tabela 44).

³ Obliczenia własne autorów niniejszej analizy, średnia z dwóch badań.

⁴ Obliczenia własne autorów niniejszej analizy, średnia z trzech badań.

Także do odnośnie najczęściej występujących AE profil bezpieczeństwa ocenianych leków był podobny – w trakcie stosowania analizowanych terapii najczęściej występowały takie zdarzenia jak nudności, biegunka, zmniejszenie apetytu, wymioty, zmęczenie, bóle głowy, ból brzucha, ból stawów (Tabela 45).

Szczegółowe zestawienie wyników poszczególnych badań dla komparatorów przedstawiono w Aneksie (21.8).

Tabela 44.
Analiza bezpieczeństwa oraz przerwanie terapii (nb/Nb (%)) dla porównania PEMBR vs DAB, DTIC oraz WEM

Punkt końcowy	KEYNOTE-006	BREAK-3		Robert 2011	BRIM-3 (McArthur 2014)	
	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
AE ogółem	██████████	bd	bd	236/251 (94%)	264/287 (92%)	334/337 (99%)
AE uznane za związane z leczeniem^a	202/277 (73%)	100/187 (53%) ^b	26/59 (44%) ^b	bd	bd	bd
SAE ogółem	██████████	55/187 (29%)	14/59 (24%)	121/251 (48%)	45/282 (16%)	110/336 (33%)
SAE uznane za związane z leczeniem	██████████	bd	bd	bd	bd	bd
Zgon	██████████	21/187 (11%)	9/59 (14%)	218/251 (87%)	399/675 (59%) ^c	
Zgon uznany za związany z leczeniem^a	0/277 (0%)	bd	bd	1/251 (<1%)	bd	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	29/277 (11%)	5/187 (3%)	2/63 (3%)	20/251 (8%)	6/338 (2%)	24/337 (7%)

a) Uznane za związane z leczeniem przez badacza.

b) AE stopnia przynajmniej 2.

c) Zgony raportowano łącznie dla obu badanych grup.

Tabela 45.
Najczęstsze AE (10 typów zdarzeń) oraz SAE (4 typy zdarzeń) dla porównania PEMBR vs DAB, PEMBR vs DTIC oraz PEMBR vs WEM

		BREAK-3 ^b		Robert 2011	BRIM-3 (McArthur 2014)	
		DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
AE						
		bd	bd	Nudności (49%)	Nudności (45%)	Ból stawów (56%)
		bd	bd	Zmęczenie (39%)	Wymioty (28%)	Łysienie (48%)
		bd	bd	Wymioty (28%)	Zaparcie (25%)	Zmęczenie (46%)
		bd	bd	Zaparcie (28%)	Zmęczenie (25%)	Wysypka (41%)
		bd	bd	Biegunka (25%)	Biegunka (13%)	Reakcje nadwrażliwości na światło (41%)
		bd	bd	Zmniejszony apetyt (19%)	Neutropenia (12%)	Nudności (38%)
		bd	bd	Astenia (13%)	Astenia (10%)	Biegunka (36%)
		bd	bd	Ból głowy (13%)	Gorączka (10%)	Ból głowy (33%)
		bd	bd	Ból brzucha (12%)	Ból głowy (10%)	Hiperkeratoza (29%)
		bd	bd	Duszność (12%)	Duszność (9%)	Brodawczak skóry (28%)
SAE						
		bd	bd	Progresja nowotworu złośliwego (23%)	Rak płaskonabłonkowy skóry (<1%)	Rak płaskonabłonkowy skóry (12%)
		bd	bd	Nudności (3%)	x	Rogowiak kolczystokomórkowy (7%)
		bd	bd	Odwodnienie (2%)	x	x
		bd	bd	Duszność (2%)	x	x

a) [redacted]

b) Dane raportowane w publikacji Haushild 201 uniemożliwiają dokonanie porównania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.3. III linia leczenia, pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (analiza dodatkowa)

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki dodatkowej analizy dla badania KEYNOTE-002 dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie IPI (III linia leczenia czerniaka).

W publikacji Ribas 2015 [redacted] przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych na danych zebranych do 12 maja 2014 roku na potrzeby drugiej analizy pośredniej (IA2). Do daty odcięcia, mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 10 mies. (przedział międzykwartyłowy 8–12), 215 chorych zmarło oraz odnotowano w sumie 410 zdarzeń zakwalifikowanych jako progresja choroby lub zgon zgodnie z protokołem próby klinicznej.

12.3.1. Progresja choroby

Terapia PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z CTH przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby niezależnie od przeprowadzającego ocenę oraz przyjętych kryteriów oceny progresji tj. RECIST (2,9 mies. vs 2,7 mies.; HR = 0,57 [0,45; 0,73]; $p < 0,0001$ w ocenie niezależnej, centralnej komisji, 3,7 mies. vs 2,6 mies.; HR = 0,49 [0,38; 0,62], $p < 0,0001$ w ocenie badacza) oraz irRC/mRECIST (4,2 mies. vs 2,6 mies.; HR = 0,45 [0,35; 0,57] w ocenie badacza; Tabela 46).

Tabela 46.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		CTH		PEMBR vs CTH		GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)							
PFS	180	2,9 mies. [2,8; 3,8]	179	2,7 mies. [2,5; 2,8]	HR = 0,57 [0,45; 0,73]	<0,0001	W
RECIST (ocena badacza)							
PFS	180	3,7 mies. [2,9; 5,4]	179	2,6 mies. [2,4; 2,8]	HR = 0,49 [0,38; 0,62]	<0,0001	W
irRC^a (ocena badacza)							
PFS	180	4,2 mies. [3,1; 6,2]	179	2,6 mies. [2,5; 2,8]	HR = 0,45 [0,35; 0,57]	<0,0001	W
Analiza post-hoc w oparciu o średnie AUC pod krzywą Kaplana-Meiera (ocena niezależnej centralnej komisji)^b							
Średni czas wolny od progresji choroby	180	5,4 mies. [4,7; 6,0]	179	3,6 mies. [3,2; 4,1]	bd	bd	ND
Analiza post-hoc w oparciu o średnie AUC pod krzywą Kaplana-Meiera (ocena badacza)^b							
Średni czas wolny od progresji choroby	180	5,8 mies. [5,2; 6,4]	179	3,7 mies. [3,2; 4,1]	bd	bd	ND

AUC – wartości pola pod krzywą (*area under the curve*); a) Kryteria oraz wyniki oceny irRC są zgodne z kryteriami oraz wynikami oceny mRECIST prezentowanymi w publikacji Ribas 2015. Wymagane potwierdzenie wystąpienia progresji choroby podczas kolejnej oceny radiologicznej przeprowadzonej po okresie ≥ 4 tyg. b) Ocena przeprowadzona zgodnie z kryteriami RECIST.

Po 6, 9 oraz okresie obserwacji, stosowanie PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem braku progresji choroby, niezależnie od przyjętych kryteriów oceny oraz od podmiotu przeprowadzającego ocenę (wyniki dla 9-miesięcznego okresu obserwacji: RB = 6,46 [2,81; 14,89]; NNT = 6 [5; 9] wg kryteriów RECIST w ocenie niezależnej centralnej komisji, RB = 4,55 [2,06; 10,03]; NTT = 8 [5; 14] wg kryteriów RECIST w ocenie badacza, oraz RB = 3,48 [2,15; 5,63]; NNT = 5 [4; 6] wg kryteriów irRC/mRECIST w ocenie badacza; Tabela 47).

Tabela 47.

Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	CTH	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N (%)	n/N (%)			
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)						
PFS	6 mies.	62/180 (34%)	28/179 (16%)	RB = 2,20 [1,48; 3,27]	NNT = 6 [4; 10]	W
PFS	9 mies.	43/180 (24%)	14/179 (8%)	RB = 3,05 [1,73; 5,38]	NNT = 7 [5; 12]	W
RECIST (ocena badacza)						
PFS	6 mies.	70/180 (39%)	27/179 (15%)	RB = 2,58 [1,74; 3,82]	NNT = 5 [4; 7]	W
PFS	9 mies.	58/180 (32%)	18/179 (10%)	RB = 3,20 [1,97; 5,21]	NNT = 5 [4; 8]	W
irRC^a (ocena badacza)						
PFS	6 mies.	77/180 (43%)	30/179 (17%)	RB = 2,55 [1,77; 3,69]	NNT = 4 [3; 6]	W
PFS	9 mies.	63/180 (35%)	18/179 (10%)	RB = 3,48 [2,15; 5,63]	NNT = 5 [4; 6]	W

a) Kryteria oraz wyniki oceny irRC są zgodne z kryteriami oraz wynikami oceny mRECIST prezentowanymi w publikacji Ribas 2015. Wymagane potwierdzenie wystąpienia progresji choroby podczas kolejnej oceny radiologicznej przeprowadzonej po okresie ≥ 4 tyg.

Stosowanie PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z CTH wiązało się ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby, niezależnie od przyjętych kryteriów oceny oraz od podmiotu przeprowadzającego ocenę (RR = 0,78 [0,67; 0,91]; NNT = 7 [4; 15] wg kryteriów RECIST w ocenie niezależnej centralnej komisji, RR = 0,68 [0,58; 0,80]; NNT = 5 [3; 7] wg kryteriów RECIST w ocenie badacza, RR = 0,70 [0,59; 0,83]; NNT = 5 [4; 9] wg kryteriów irRC/mRECIST w ocenie badacza; Tabela 48).

Tabela 48.
Odsetki pacjentów z progresją lub u których nastąpił zgon dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	CTH	RB [95%CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N (%)	n/N (%)			
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)						
Udokumentowana progresja lub zgon	Do cut-off ^a	129/180 (72%)	155/179 (87%)	RR = 0,83 [0,74; 0,92]	NNT = 7 [5; 16]	W
Udokumentowana progresja	Do cut-off ^a	105/180 (58%)	134/179 (75%)	RR = 0,78 [0,67; 0,91]	NNT = 7 [4; 15]	W
Zgon	Do cut-off ^a	24/180 (13%)	21/179 (12%)	RR = 1,14 [0,66; 1,97]	RD = 0,02 [-0,05; 0,08]	S
RECIST (ocena badacza)						
Udokumentowana progresja lub zgon	Do cut-off ^a	122/180 (68%)	157/179 (88%)	RR = 0,77 [0,69; 0,87]	NNT = 6 [4; 9]	W
Udokumentowana progresja	Do cut-off ^a	98/180 (54%)	135/179 (75%)	RR = 0,68 [0,58; 0,80]	NNT = 5 [3; 7]	W
Zgon	Do cut-off ^a	24/180 (13%)	22/179 (12%)	RR = 1,08 [0,63; 1,86]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	S
irRC^b (ocena badacza)						
Udokumentowana progresja lub zgon	Do cut-off ^a	117/180 (65%)	154/179 (86%)	RR = 0,76 [0,67; 0,85]	NNT = 5 [4; 9]	W
Udokumentowana progresja	Do cut-off ^a	93/180 (52%)	132/179 (74%)	RR = 0,70 [0,59; 0,83]	NNT = 5 [4; 9]	W
Zgon	Do cut-off ^a	24/180 (13%)	22/179 (12%)	RR = 1,08 [0,63; 1,86]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	S

a) Całkowita liczba pacjentów którzy nie osiągnęli przeżycia wolnego od progresji (PFS)/pacjentów u których wystąpiła progresja choroby/zgonów do daty ocięcia zbierania danych 12 maja 2014 roku.

b) Kryteria oraz wyniki oceny irRC są zgodne z kryteriami oraz wynikami oceny mRECIST prezentowanymi w publikacji Ribas 2015. Wymagane potwierdzenie wystąpienia progresji choroby podczas kolejnej oceny radiologicznej przeprowadzonej po okresie ≥ 4 tyg.

12.3.2. Przeżycie całkowite

W publikacji Ribas 2015 nie raportowano danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS). Finalna analiza dla OS zostanie przeprowadzona gdy liczba zgonów wśród pacjentów wyniesie 370.

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 13 tyg. zarówno w grupie przyjmującej PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W jak i grupie leczonej CTH wg kryteriów RECIST (ocenie niezależnej centralnej komisji) [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 52). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w grupie poddanej terapii PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W, natomiast dla pacjentów leczonych CTH została oszacowana na 37 tyg. wg oceny RECIST (ocena centralnej komisji) [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 52).

Tabela 52.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		CTH	
	N	Mediana [tyg.] (przedział międzykwartyłowy)	N	Mediana [tyg.] (przedział międzykwartyłowy)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)				
TTR	38	13 tyg. (12–18)	8	13 tyg. (12–18)
DOR	38	NR (25–NR)	8	37 tyg. (12–41)

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*); NR – nie osiągnięto (*not reached*)

12.3.4. Jakość życia

Wyniki analizy jakości życia (skala EORTC QLQ-C30) przeprowadzonej w 12 tyg. leczenia wykazały statystycznie znaczącą poprawę w jakości życia u pacjentów stosujących PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH (wartość $p = 0,011$; Tabela 53).

Jednakże, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie do liczby pacjentów u których wystąpiła poprawa, stabilizacja lub pogorszenie jakości życia ocenionej wg. skali EORTC QLQ-C30 pomiędzy punktem początkowym a 12 tyg. trwania badania (Tabela 54).

Tabela 53.

Zmiana jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 pomiędzy punktem początkowym (*baseline*) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji FAS

Skala	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		CTH		PEMBR vs CTH	
	N ^a	LSM [95% CI]	N ^a	LSM [95% CI]	Różnica [95% CI]	Wartość p
EORTC QLQ-C30		-2,6 [-6,15; 0,96]		-9,1 [-12,86; -5,39]	6,53 [1,53; 11,53]	0,011

a) Liczba pacjentów z danymi obserwacji z początku badania (*baseline*) oraz w 12. tyg.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least squares mean*); FAS – populacja zrandomizowanych chorych z chorobą mierzalną w momencie początku badania, zdefiniowana podczas oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej (ang. *full analysis set*)

Tabela 54.

Zmiana jakości życia skali EORTC QLQ-C30 pomiędzy punktem początkowym (*baseline*) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji FAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
Poprawa jakości życia	45/176 (26%)	48/167 (29%)	RR = 0,89 [0,63; 1,26]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
Stabilizacja jakości życia	75/176 (43%)	55/167 (33%)	RR = 1,29 [0,98; 1,71]	RD = 0,10 [-0,01; 0,20]	S
Pogorszenie jakości życia	56/176 (32%)	64/167 (38%)	RR = 0,83 [0,62; 1,11]	RD = -0,07 [-0,17; 0,04]	S

Na podstawie danych zebranych do daty odcięcia 12 maja 2014 roku. FAS – populacja zrandomizowanych chorych z chorobą mierzalną w momencie początku badania, zdefiniowana podczas oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej (ang. *full analysis set*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

12.3.5. Analiza w podgrupach

Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status mutacji genu BRAF wskazuje, że terapia PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W w porównaniu z CTH przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji choroby w subpopulacji pacjentów bez mutacji BRAF. W subpopulacji chorych z mutacją BRAF nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, jednakże różnice pomiędzy podgrupami nie były znamienne statystycznie ($p > 0,05$, Tabela 56). Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji badania KEYNOTE-002 uwzględniające wpływ terapii na progresję choroby odpowiadają efektom także dla subpopulacji chorych z lub bez mutacji BRAF.

[REDACTED]

Tabela 56.
PFS w porównaniu PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH wg podgrup (KEYNOTE-002)

Podgrupy pacjentów		PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH	
		n/N	HR [95% CI]
Ogółem		284/359	HR = 0,57 [0,45; 0,73]
Mutacja BRAF	Tak	76/85	HR = 0,74 [0,46; 1,18]
	Nie (typ dziki)	208/274	HR = 0,51 [0,39; 0,67]
	P dla interakcji		0,177

12.3.6. Przerwanie terapii

Spośród 359 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji (180 pacjentów do PEMBR 2 mg/kg mc.; 179 pacjentów do CTH), przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 178 (99%) pacjentów przyjmujących PEMBR 2 mg/kg mc. oraz 171 (96%) chorych leczonych CTH. Do daty odcięcia zbierania danych (12 maj 2014 rok) mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 10 mies.

Na podstawie danych zebranych do 12 maja 2014 roku raportowano, że 48% pacjentów z grupy CTH przeszło do ramienia PEMBR. Również na tym etapie badania klinicznego, terapia była kontynuowana przez 29% pacjentów przyjmujących PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W oraz 8% pacjentów leczonych CTH (Tabela 57).

Tabela 57.
Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Kontynuowanie terapii	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Pacjenci kontynuujący terapię ^a	52/180 (29%)	14/179 (8%)	RB = 3,69 [2,13; 6,42]	NNT = 5 [4, 8]	S

a) Do daty *cut-off* zbierania danych (12.05.2014).

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami odnośnie do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza czy wycofania przez pacjenta zgodny na dalszy udział w badaniu klinicznym (Tabela 58).

Tabela 58.
Przerwanie terapii dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT

Przerwanie terapii	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Ogółem*	126/180 (70%)	157/179 (88% ^a)	ND	ND	ND
Z powodu progresji*	89/180 (49%)	128 ^a /179 (72%)	ND	ND	ND
Z powodu AE	21/180 (12%)	18/179 (10%)	RR = 1,16 [0,64; 2,10]	RD = 0,02 [-0,05; 0,08]	S
Z powodu AE uznanych za związane z leczeniem ^c	5/178 (3%) ^c	10/171 (6%) ^c	RR = 0,48 [0,17; 1,38]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	S
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z powodu zgonu	0/180 (0%) ^b	1/179 (≤1%)	RR = 0,33 [0,01; 8,08]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Nieprzestrzeganie zaleceń dawkowania leków badanych	1/180 (1%)	0/179 (0%)	RR = 2,98 [0,12; 72,75]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Na podstawie decyzji lekarza	6/180 (3%)	3/179 (2%)	RR = 1,99 [0,51; 7,83]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	S
Wycofanie zgody na udział w badaniu przez pacjenta	9/180 (5%)	7/179 (4%)	RR = 1,28 [0,49; 3,36]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	S
Inne przyczyny	0/180 (0%)	0/179 (0%)	ND	ND	ND

a) W tym 86 pacjentów, którzy po wystąpieniu progresji choroby przeszli do grup PEMBR.

b) Zgon został uznany za niezwiązany z leczeniem przez Badacza.

c) Wyniki analizy bezpieczeństwa opracowane dla populacji APaT

* Ze względu na fakt, że pacjenci stosujący CTH mieli najczęściej określony czas stosowania leku (inny dla każdego schematu CTH), podczas gdy PEMBR nie (do momentu progresji choroby), uznano, że porównywanie uzyskanych wyników jest niezasadne (zarówno dot. progresji, jak i ogółem, w którą wliczana jest progresja).

12.3.7. Analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [REDACTED]

(Tabela 59, Tabela 60).

Tabela 59.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji APaT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
					■
					■
					■
AE w stopniu 1.–2. uznane za związane z leczeniem	101/178 (57%)	93/171 (54%)	RR = 1,04 [0,86; 1,26]	RD = 0,02 [-0,08; 0,13]	S
AE w stopniu 3. uznane za związane z leczeniem	18/178 (10%)	34/171 (20%)	RR = 0,51 [0,30; 0,87]	NNT = 11 [6; 43]	W
AE w stopniu 4. uznane za związane z leczeniem	1/178 (≤1%)	11/171 (6%)	RR = 0,09 [0,01; 0,67]	NNT = 18 [11; 50]	W
AE w stopniu 3.–4. uznane za związane z leczeniem	20/178 (11%)	45/171 (26%)	RR = 0,43 [0,26; 0,69]	NNT = 7 [5; 15]	W
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
					■
SAE w stopniu 1.–2. uznane za związane z leczeniem	3/178 (2%)	3/171 (2%)	RR = 0,96 [0,20; 4,69]	RD = -0,001 [-0,03; 0,03]	S
SAE w stopniu 3. uznane za związane z leczeniem	9/178 (5%)	8/171 (5%)	RR = 1,08 [0,43; 2,74]	RD = 0,004 [-0,04; 0,05]	S
SAE w stopniu 4. uznane za związane z leczeniem	1/178 (≤1%)	6/171 (4%)	RR = 0,16 [0,02; 1,32]	RD = -0,03 [-0,06; 0,0002]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji APaT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Przerwanie terapii z powodu AE	21/178 (12%)	18/171 (11%)	RR = 1,12 [0,62; 2,03]	RD = 0,01 [-0,05; 0,08]	S
Przerwanie terapii z powodu AE w stopniu 1.–2.	0/178 (0%)	6/171 (4%)	RR = 0,07 [0,004; 1,30]	NNT = 29 [16; 180]	W
Przerwanie terapii z powodu AE w stopniu 3.	3/178 (2%)	2/171 (1%)	RR = 1,44 [0,24; 8,52]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
Przerwanie terapii z powodu AE w stopniu 4.	1/178 (≤1%)	2/171 (1%)	RR = 0,48 [0,04; 5,25]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Tymczasowe przerwanie terapii z powodu AE uznanych za związane z leczeniem	15/178 (8%)	30/171 (18%)	RR = 0,48 [0,27; 0,86]	NNT = 11 [7; 48]	W
Przerwanie terapii z powodu AE uznanych za związane z leczeniem	5/178 (3%)	10/171 (6%)	RR = 0,48 [0,17; 1,38]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	S
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.4. Porównanie dawek PEMBR

12.4.1. Dane z badania KEYNOTE-001

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności pomiędzy dawkami PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W oraz 10 mg/kg mc. Q3W na podstawie dostępnych danych dotyczących populacji pacjentów z badania KEYNOTE-001. Pełne wyniki analizy skuteczności dla badania KEYNOTE-001 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 21.6). Wyniki odnośnie do ORR oraz PFS wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi dawkami (Tabela 62). Analiza dla przeżycia całkowitego nie została przeprowadzona. Natomiast szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil toksyczności ocenianych dawek (Aneks, Rozdz. 21.7).

Tabela 62.

Obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby oraz przeżycie wolne od progresji dla dawek PEMBR 2 mg oraz 10 mg (ocena niezależnej centralnej komisji wg RECIST) dla badania KEYNOTE-001

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	Istotność statystyczna
Pacjenci IPI-N			
ORR (%)	33%	40%	0,4835
PFS: mediana (tyg.; [95% CI])	27 [12; NR]	23 [12; 48]	0,530
OS	NR [15-NR]	NR [10-NR]	bd
Pacjenci IPI-R			
ORR (%)	26%	26%	0,9558
PFS: mediana (tyg.; [95% CI])	22 [12; 36]	14 [12; 24]	0,355
OS	NR [11; NR]	18 [NR; NR]	bd

IPI-N – populacja pacjentów nie leczonych uprzednio ipilimumabem (ang. *IPI-naive*); IPI-R – populacja pacjentów opornych na leczenie ipilimumabem (ang. *IPI-refractory*); NR – nie osiągnięto

a) Odsetek pacjentów z kontrolowaną chorobą uwzględniał tych pacjentów, u których obserwowano stabilną chorobę, całkowitą odpowiedź lub częściową odpowiedź na leczenie

b) Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*) – dwustronne wartości p dla testowania hipotezy zerowej zakładającej brak różnic pomiędzy grupami

12.4.2. Dane z badania KEYNOTE-002

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności pomiędzy dawkami PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W oraz 10 mg/kg mc. Q3W na podstawie dostępnych danych dotyczących populacji pacjentów z badania KEYNOTE-002. Analiza skuteczności dla punktów końcowych PFS, ■■■, ORR oraz zmiany jakości

życia w skali EORTC QLC-C30 wykazała brak istotnych różnic pomiędzy terapią PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. a dawką 10 mg/kg mc. przyjmowaną co trzy tygodnie (Tabela 63, [REDACTED], Tabela 65, Tabela 66). [REDACTED]

Tabela 63.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji ITT

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. vs PEMBR 2 mg/kg mc.		GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)							
PFS	180	2,9 mies. [2,8; 3,8]	181	2,9 mies. [2,8; 4,7]	HR = 0,91 [0,71; 1,16]	[REDACTED]	S
RECIST (ocena badacza)							
PFS	180	3,7 mies. [2,9; 5,4]	181	5,4 mies. [3,8; 6,8]	HR = 0,81 [0,63; 1,05]	0,12	S
irRC^a (ocena badacza)							
PFS	180	4,2 mies. [3,1; 6,2]	181	5,6 mies. [4,2; 7,7]	HR = 0,82 [0,63; 1,07]	0,15	S

a) Kryteria oraz wyniki oceny irRC są zgodne z kryteriami oraz wynikami oceny mRECIST prezentowanymi w publikacji Ribas 2015. Wymagane potwierdzenie wystąpienia progresji choroby podczas kolejnej oceny radiologicznej przeprowadzonej po okresie ≥ 4 tyg.

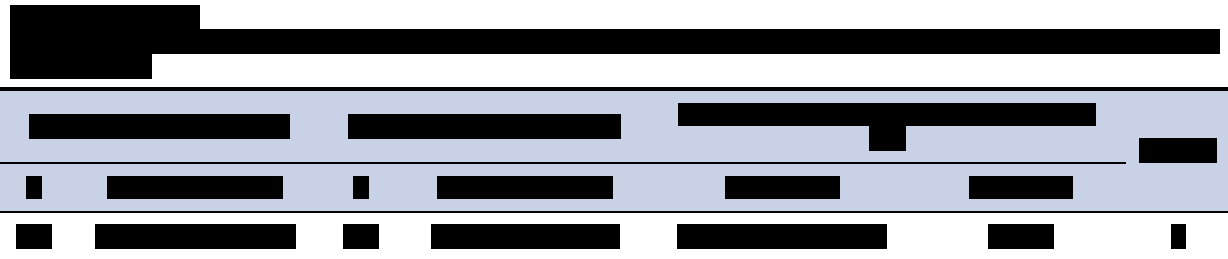


Tabela 65.

Szacowana różnica w między odsetkiem pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji ITT

PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	Szacowana różnica w odsetkach pacjentów z ORR [95% CI] PEMBR 10 mg/kg mc. vs PEMBR 2 mg/kg mc.	Wartość p
38/180 (21%)	46/181 (25%)	6% [-3; 14]	0,21

Tabela 66.

Zmiana LSM dla jakości życia w skali EORTC QLC-C30 pomiędzy punktem początkowym (*baseline*) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji FAS

PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. vs PEMBR 2 mg/kg mc. (dane poufne)	
N ^a	LSM [95% CI]	N ^a	LSM [95% CI]	Różnica [95% CI]	Wartość p
115	-2,60 [-6,15; 0,96]	127	-2,55 [-5,99; 0,89]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) Liczba pacjentów z danymi obserwacji z początku badania (*baseline*) oraz w 12. tyg. LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least squares mean*); FAS – populacja zrandomizowanych chorych z chorobą mierzalną w momencie początku badania, zdefiniowana podczas oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej (ang. *full analysis set*)

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

13.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu, ipilimumabu, wemurafenibu, dabrafenibu, dakarbazyny, a także (w ramach analizy dodatkowej) refundowanych w Polsce składowych chemioterapii stosowanej w terapii czerniaka: paklitakselu, temozolomidu, karboplatyny, bleomycyny, cisplatyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, etopozydu, ifosfamidu, melfalanu, mitomycyny, tamoksifenu, winblastyny, winkrystyny oraz winorelbiny opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronie MHRA oprócz standardowych komunikatów bezpieczeństwa (tzw. *drug safety update*) udostępniono również zestawienia (tzw. *Drug Analysis Prints*) zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia zdarzeń niepożądanych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Informacje te również zacytowano w tym dokumencie. Należy podkreślić, że agencja MHRA przestrzega przed wyciąganiem wniosków dotyczących ryzyka z przedstawionych danych „*Yellow Card Scheme*”. Zebrane informacje są tylko wskaźnikiem potencjalnych zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na brak informacji o całkowitej liczbie pacjentów przyjmujących dany lek oraz ze względu na formę zgłaszania zdarzeń niepożądanych (np. jakkolwiek podejrzana dolegliwość zaistniała w okresie przyjmowania leku; nie we wszystkich okolicznościach te dwa zdarzenia są zależne) zalecana jest ostrożność przy interpretacji wyników. [156]

Pembrolizumab

Przeszukanie przeprowadzono stosując nazwy pembrolizumab, jak i lambrolizumab, MK-3475 oraz Keytruda. Na stronach URPL i EMA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowej substancji. FDA w ramach programu MedWatch opublikował informacje dotyczące środków ostrożności oraz bezpieczeństwa, które zostały wprowadzone do ulotki produktu leczniczego Keytruda. FDA w komunikacie z czerwca 2015 roku ostrzega przed wystąpieniem endokrynopatii o podłożu immunologicznym (zapalenia przysadki mózgowej, zaburzeń tarczycy, cukrzycy typu 1) oraz innych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym czy też reakcji związanych z infuzją leku. [157]

FDA informuje o wystąpieniu 2 przypadków zapalenia przysadki mózgowej na 411 pacjentów (jednego w stopniu 2., drugiego w stopniu 4.). W takiej sytuacji FDA zaleca monitorowanie objawów tej choroby

(z uwzględnieniem również niedoczynności przysadki oraz niewydolności nadnerczy). FDA zaleca podawanie kortykosteroidów w chwili wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej stopnia 2. I wyższego, dodatkowo zaleca następujące postępowanie z lekiem Keytruda w zależności od stopnia zapalenia przysadki mózgowej:

- umiarkowane zapalenie (stopień 2.) – wstrzymanie podawania leku Keytruda,
- ciężkie zapalenie (stopień 3.) – wstrzymanie podawania lub zaprzestanie dalszego podawania leku Keytruda,
- zagrażające życiu zapalenie (stopień 4.) – całkowite zaprzestanie podawania leku Keytruda. [157]

FDA informuje o wystąpieniu 5 przypadków nadczynności tarczycy na 411 pacjentów, z których 2 przypadki obejmowały zaburzenie stopnia 2., a 1 przypadek zaburzenie stopnia 3. Informuje również o wystąpieniu 34 przypadków niedoczynności tarczycy na 411 pacjentów, 1 przypadek obejmował zaburzenie stopnia 3. Zaburzenia tarczycy mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, w związku z powyższym zalecanie jest monitorowanie zmian w funkcjonowaniu tarczycy na początku leczenia preparatem Keytruda oraz okresowo w trakcie leczenia. FDA zaleca podawanie kortykosteroidów w chwili wystąpienia nadczynności tarczycy stopnia 3. i wyższego. Należy wstrzymać podawanie leku Keytruda gdy wystąpi ciężka nadczynność tarczycy (stopień 3.) i całkowicie zaprzestać podawania leku gdy wystąpi zagrażająca życiu nadczynność tarczycy (stopień 4.). W przypadku niedoczynności tarczycy zalecanie jest stosowanie zastępczej terapii hormonami tarczycy bez zaprzestania stosowania preparatu Keytruda, jak również bez wprowadzenia leczenia kortykosteroidami. [157]

FDA informuje o wystąpieniu przypadków cukrzycy typu 1 (w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej) wśród pacjentów przyjmujących preparat Keytruda. Zalecane jest monitorowanie hiperglikemii i innych symptomów i objawów choroby. Leczenie insuliną z jednoczesnym wstrzymaniem podawania leku Keytruda jest konieczne w momencie wystąpienia ciężkiej hiperglikemii do momentu uzyskania kontroli metabolicznej. [157] FDA ostrzega o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w związku ze stosowaniem leku Keytruda. Wśród zdarzeń tych były przypadki ciężkiego zapalenia skóry w tym pemfigoidu, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolyzy. FDA zaleca stosowanie kortykosteroidów z równoczesnym wstrzymaniem podawania leku Keytruda. Leczenie preparatem Keytruda może być kontynuowane gdy zdarzenia niepożądane będą 1 lub niższego stopnia. [157] FDA ostrzega o wystąpieniu reakcji związanych z infuzją leku w tym dreszczy, świszczącego oddechu, świądu, uderzeń ciepła, wysypki, niedociśnienia, hipoksemii, gorączki. W sytuacji wystąpienia ciężkich (stopień 3.) lub zagrażających życiu (stopień 4.) reakcji związanych z infuzją, należy zaprzestać i na stałe przerwać wlew preparatu Keytruda. [157]

Strona MHRA opublikowała zestawienie (tzw. „*Drug Analysis Prints*”) obserwowanych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Od czerwca 2014 do momentu publikacji ostatniego zestawienia (kwiecień 2015) złożono 11 doniesień dla pembrolizumabu, które łącznie raportowały 17 zdarzeń niepożądanych. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [158]

Ipilimumab

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących ipilimumabu.

Na stronie FDA odnaleziono komunikat firmy Bristol-Myeres Squibb z marca 2011 roku skierowany do świadczeniodawców opieki zdrowotnej dotyczący rekomendowanej strategii łagodzenia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, które mogą występować w następstwie stosowania ipilimumabu. W komunikacie podkreślono, iż stosowanie ipilimumabu (produktu leczniczego Yervoy) może powodować ciężkie zdarzenia niepożądane, związane z układem immunologicznym co wynika z aktywacji i proliferacji komórek T. Występujące zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym mogą dotyczyć każdego narządu ciała. Niemniej jednak najczęściej występującymi działaniami tego typu są:

- zapalenie jelit,
- zapalenie wątroby,
- zapalenie skóry (w tym toksyczna martwica naskórka),
- neuropatia,
- endokrynopatia. [159]

Większość z powyższych zdarzeń niepożądanych występuje w czasie leczenia, ale część może się także pojawić w ciągu tygodni, bądź miesiąca od zakończenia przyjmowania ipilimumabu. W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych z układem immunologicznym zaleca się przerwanie stosowania ipilimumabu oraz rozpoczęcie systemowego leczenia z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów. Ponadto w komunikacie zwrócono uwagę na istotę obserwacji przez pacjenta objawów związanych z zapaleniem jelit, zapaleniem skóry, neuropatią, endokrynopatią oraz na przeprowadzenie testów laboratoryjnych oceniających funkcje wątroby i tarczycy przed podaniem rozpoczęciem leczenia ipilimumabem jak i przed poszczególną dawką. [159]

Ponadto, w ramach programu MedWatch nadzorowanego przez agencję FDA, opublikowano informacje bezpieczeństwa, które były kolejno wprowadzane do ulotki produktu leczniczego Yervoy (Ipilimumab). W maju 2013 dodano ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależnych od układu odpornościowego, jak m.in.: neuropatia centralna o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe czy sarkoidoza. Z kolei w grudniu 2013 dopisano, że przyjmowanie ipilimumabu równoległe z wemurafenibem może przyczynić się do wzrostu transaminaz powiązany lub nie ze wzrostem bilirubiny całkowitej u pacjentów. [160]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych z 19 marca 2015 roku. zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 151 raporty dotyczące łącznie 384 zdarzeń niepożądanych oraz 34 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem ipilimumabu. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [161]

Wemurafenib

Na stronach MHRA i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa wemurafenibu.

Na stronie URPL odnaleziono komunikat dla lekarzy z 6 sierpnia 2013 roku dotyczący ważnego ostrzeżenia związanego z ryzykiem progresji nowotworu złośliwego oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (określana także jako zespół DRESS; ang. *drug rash with eosinophilia and systemic syndrome*) związanych z zastosowaniem wemurafenibu (produktu leczniczego Zelboraf®). W komunikacie tym firma F.Hoffman-La Roche informuje, iż:

- mechanizm działania produktu Zelboraf® wskazuje na możliwy jego wpływ na rozwój progresji nowotworów związanych z mutacją RAS. W związku z tym Zelboraf należy ostrożnie stosować u pacjentów z wcześniejszymi lub równoczesnymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.
- podczas stosowania produktu leczniczego Zelboraf® zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS). W związku z tym u pacjentów, u których rozwinął się zespół DRESS, należy definitywnie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Zelboraf®

Dodatkowo, na stronie producenta leku (firmy Genentech należącej do grupy Roche) odnaleziono komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia z marca 2014 roku dotyczący ryzyka wystąpienia uszkodzeń wątroby związanych z przyjmowaniem produktu Zelboraf®. W komunikacie tym, autorzy zaznaczają fakt odnotowywania uszkodzeń wątroby (w tym dwóch przypadków wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby) u osób stosujących Zelboraf®, u których nie występowały czynniki ryzyka wystąpienia takiego działania. Zgodnie z treścią komunikatu lekarze powinni pamiętać o monitorowaniu aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem stosowania produktu Zelboraf®, w każdym miesiącu prowadzonego leczenia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia uszkodzenia wątroby należy zmniejszyć podawaną dawkę lub tymczasowo bądź całkowicie przerwać stosowanie produktu Zelboraf® (postępowanie zgodne ze schematem zmiany dawkowania w oparciu o zdarzenia niepożądane zawartym na etykiecie produktu. [162]

Na stronie agencji FDA odnaleziono informacje bezpieczeństwa zebrane w ramach programu MedWatch, które kolejno wprowadzono do ulotki produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib w postaci tabletek). W lipcu 2013 poszerzono sekcję ostrzeżeń i środków ostrożności informacje dotyczące wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, działania hepatotoksyczne leku oraz niepożądanych interakcji z równolegle przyjmowanym ipilimumabem (przypadek ten opisano w powyższej sekcji odnoszącej się do ipilimumabu). W lutym 2014 dopisano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości (zespół DRESS) i progresji istniejącej przewlekłej białaczki mielomonocytovej z mutacją NRAS. Z kolei, w listopadzie 2014 dodano ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby prowadzącego do zaburzeń czynności wątroby przy przyjmowaniu leku Zelboraf. [163]

Dabrafenib

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA, FDA oraz MHRA dotyczących produktów leczniczych zawierających dabrafenib.

Dakarbazyna

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dakarbazyny.

Na stronie MHRA również odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych z 18 lutego 2015 roku zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (30 kwietnia 2015) otrzymano 84 raporty dotyczące łącznie 134 zdarzeń niepożądanych oraz 6 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem dakarbazyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129).[164]

ANALIZA DODATKOWA:

Paklitaksel

Nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronach EMA.

Na stronie URPL podano komunikat od producenta zaadresowany do fachowego personelu ochrony zdrowia przestrzegający przed możliwością wytworzenia się w zawieszynie leku nitkowatych wtrętów, które prawdopodobnie powstają w wyniku interakcji pomiędzy albuminą a olejem silikonowym. Nie dowiedziono, aby stwarzały one zwiększone ryzyko zdarzeń zatorowych, jednak zaleca się ich odfiltrowanie. [165]

FDA w ramach programu MedWatch opublikował informacje dotyczące bezpieczeństwa w przypadku produktów leczniczych Abraxane i Taxol, opartych na paklitakselu. W przypadku leku iniekcyjnego Abraxane, w informacji o leku poszerzono sekcję ostrzeżeń i środków ostrożności o zawiadomienie o zwiększonym ryzyku toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, sekcję zdarzeń niepożądanych o zawiadomienie o przypadkach zastoinowej niewydolności serca, zaburzeniach czynności lewej komory oraz bloku przedsionkowo–komorowym, a także posocznicy i posocznicy neutropenicznej. [166] Dla produktu Taxol zalecono ostrożność przy przyjmowaniu substancji katalizowanych przez te same izoenzymy cytochromu P450 CYP2C8 i CYP3A4. Opublikowano również rekomendacje w sprawie monitorowania czynności serca u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, leczonych schematem Taxol i doksorubicyna. Do sekcji zdarzeń niepożądanych dopisano, że generalnie u pacjentów onkologicznych niezależnie od rozpoznania nie obserwuje się różnic w częstości czy ciężkości zdarzeń niepożądanych, za wyjątkiem pacjentów z mięśniakiem Kaposiego związanym z AIDS, u których toksyczność hematologiczna, infekcje oraz gorączka neutropeniczna występują częściej i w cięższej postaci. Również często początkowo odnotowuje się nieprawidłowości

w elektrokardiogramie, jednak nie przekładają się one na inne objawy czy zmiany w dawkowaniu oraz nie wymagają one interwencji. [167]

Na stronie MHRA odnaleziono opublikowaną 12 lutego 2014 roku informację, podobną do tej co agencja URPL zamieściła, o możliwości powstania w produkcie Abraxane nitkowatych wtrętów z rekomendacją ich odfiltrowania. [168] Ponadto, w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”, zgodnie ze zestawieniem wygenerowanym 1 maja 2015, przesłano 566 raportów dotyczących zdarzeń niepożądanych w łącznej liczbie 1278. Dodatkowo 44 raportów dotyczyło przypadków śmiertelnych. Raportowane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [169]

Karboplatyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających karboplatynę.

Na stronie FDA odnaleziono informację z 15 grudnia 2012 roku o wycofaniu trzech serii produktu Hospira z uwagi na obecność cząstek stałych karboplatyny, które przy iniekcji mogą doprowadzić do lokalnych powikłań, jak zator naczyń krwionośnych, zakrzep z zatorami czy zapalenie naczyń. [170] Z kolei, dla produktu Paraplatin FDA zatwierdziła w listopadzie 2012 roku poszerzenie sekcji zdarzeń niepożądanych w informacji o leku o doniesienia o odwodnieniu i zapaleniu jamy ustnej. [171]

W ramach programu „*Yellow Card Scheme*” agencja MHRA zebrała do 16 kwietnia 2015 roku 744 raporty, w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających karboplatynę, zgłaszające łącznie 2001 zdarzeń niepożądanych i 60 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych. Zaraportowane zdarzenia niepożądane zestawiono w zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [172]

Bleomycyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających bleomycynę.

Na stronie FDA w ramach programu MedWatch znaleziono komunikat FDA ze stycznia 2012 roku dotyczący nowego przeciwwskazania jakim jest stosowanie produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vendotin) wraz z bleomycyną, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności w obrębie płuc. [173]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (29 kwietnia 2015) otrzymano 230 raporty dotyczące łącznie 485 zdarzeń niepożądanych oraz 66 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem bleomycyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [174]

Cisplatyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających cisplatynę.

Dla cisplatyny FDA zatwierdziła we wrześniu 2010 roku poszerzenie sekcji zdarzeń niepożądanych w informacji o leku o doniesienia o nefrotoksyczności oraz zdarzeniach niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, w sierpniu 2011 roku poszerzono tę sekcję o informację o neurotoksyczności (leukoencefalopatii, zespole odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz uzupełniono sekcję ostrzeżeń o informację o możliwości wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (w tym reakcji wynacznienia). [175, 176] W lutym 2015 dodano natomiast informację do sekcji zdarzeń niepożądanych o wpływie czynników genetycznych na wywoływanie cisplatyną ototoksyczności. [177]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (24 kwietnia 2015) otrzymano 651 raporty dotyczące łącznie 1545 zdarzeń niepożądanych oraz 104 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem cisplatyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [178]

Cyklofosfamid

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających cyklofosfamid.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (1 maja 2015) otrzymano 1285 raporty dotyczące łącznie 3201 zdarzeń niepożądanych oraz 225 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem cyklofosfamidu. Zgłaszane działania zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [179]

Dokсорubicyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających dokсорubicynę.

Dla dokсорubicyny FDA zatwierdziła we wrześniu 2011 roku poszerzenie informacji w ulotce leku o doniesienia o wystąpieniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Podano informację o możliwości wystąpienia (w trakcie leczenia jak również po zakończeniu terapii) poważnych zaburzeń sercowych tj. chorób serca, które mogą mieć charakter nieodwracalny lub prowadzić do zgonu. Wystąpienie chorób serca jest bardziej prawdopodobne wśród pacjentów z historią choroby serca lub po radioterapii. [180] W sierpniu 2013 roku dodano natomiast informację o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych jakimi są wtórne nowotwory jamy ustnej. Wśród pacjentów stosujących dokсорubicynę dłużej niż rok możliwe jest również wystąpienie pierwotnego raka płaskonabłonkowego płuc. [181]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (29 kwietnia 2015) otrzymano 703 raporty dotyczące łącznie 1662 zdarzeń niepożądanych oraz 107 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem doksorubicyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [182]

Etopozyd

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających etopozyd.

W marcu 2011 FDA włączyła do ulotki pacjenta informacje z komunikatu bezpieczeństwa o możliwości wystąpienia reakcji skórnych w miejscu wstrzyknięcia preparatu zawierającego etopozyd jak również toksyczności lokalnych tkanek miękkich następującej po wynacznieniu preparatu. [183]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (31 marca 2015) otrzymano 476 raporty dotyczące łącznie 1209 zdarzeń niepożądanych oraz 80 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem etopozydu. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [184]

Ifosfamid

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających ifosfamid.

W sierpniu 2014 FDA usunęła zapis z sekcji środków ostrożności ulotki pacjenta informujący o wpływie inhibitorów CYP 3A4 na zmniejszenie tworzenia się neuro- i nefrotoksycznego metabolitu ifosfamidu. [185]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (1 maja 2015) otrzymano 337 raporty dotyczące łącznie 733 zdarzeń niepożądanych oraz 37 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem ifosfamidu. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [186]

Melfalan

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających melfalan.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (18 kwietnia 2015)

otrzymano 149 raporty dotyczące łącznie 363 zdarzeń niepożądanych oraz 37 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem melfalanu. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [187]

Mitomycyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA dotyczących produktów leczniczych zawierających mitomycynę.

Dnia 1 października 2013 roku FDA przekazała informację od firmy Mobius Therapeutics o dobrowolnym wycofaniu 2 partii preparatu leczniczego Mitosol (zawierającego mitomycynę do sporządzania roztworu, 0,2 mg/fiolka, zestawu do zastosowania okulistycznego). Powodem takiego działania był fakt, że producent nie był w stanie wykluczyć możliwości zakażenia jednej lub większej części zestawu do sporządzenia leku szczepem drożdży, dlatego wskazane partie leku zalecano traktować jako niesterylne i niebezpieczne do użytku. Korzystanie z nich mogłoby prowadzić do poważnych problemów/infekcji oczu wliczając w to ewentualną ślepotę. Zalecano w związku z tym zaprzestanie korzystania z leku przez pacjentów będących w jego posiadaniu oraz skontaktowanie się z producentem w celu bezpiecznego zwrotu produktu. Dodatkowo pracowników służby zdrowia i pacjentów zachęcano do zgłaszania zdarzeń niepożądanych lub skutków ubocznych związanych ze stosowaniem preparatu do FDA MedWatch. [188]

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (11 marca 2015) otrzymano 257 raporty dotyczące łącznie 502 zdarzeń niepożądanych oraz 11 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem mitomycyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [189]

Tamoksyfen

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających tamoksyfen.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (22 kwietnia 2015) otrzymano 1857 raporty dotyczące łącznie 3087 zdarzeń niepożądanych oraz 80 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem tamoksyfenu. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [190]

Winblastyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających winblastynę.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (2 kwietnia 2015) otrzymano 95 raporty dotyczące łącznie 203 zdarzeń niepożądanych oraz 10 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem winblastyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [191]

Winkrystyna

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających winkrystynę.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (1 kwietnia 2015) otrzymano 587 raporty dotyczące łącznie 1411 zdarzeń niepożądanych oraz 69 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem winkrystyny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [191]

Winorelbina

Nie znaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA oraz FDA dotyczących produktów leczniczych zawierających winorelbinę.

Na stronie MHRA odnaleziono jedynie zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Do momentu opublikowania zestawienia (29 kwietnia 2015) otrzymano 406 raporty dotyczące łącznie 913 zdarzeń niepożądanych oraz 67 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem winorelbiny. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 21.9, Tabela 129). [191]

13.2. Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na częstość ich występowania (bardzo często, często oraz niezbyt często) raportowane w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla pembrolizumabu, wemurafenibu, dabrafenibu, ipilimumabu, dakarbazyny oraz w ramach analizy dodatkowej: bleomycyny, karboplatyny, cisplatyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, etopozydu, ifosfamidu, interferonu alfa-2b, melfalanu, mitomycyny, paklitakselu, tamoksifenu, winblastyny, winkrystyny oraz winorelbiny.

Tabela 68.

Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, wemurafenibu, ipilimumabu, dabrafenibu i dakarbazyny, a także objętych analizą dodatkową bleomycyny, karboplatyny, cisplatyny, cyklofosfamid, doksorubicyny, etopozydu, ifosfamid, interferonu alfa-2b, melfalanu, mitomycyny, paklitakselu, tamoksifenu, winblastyny, winkrystyny oraz winorelbiny

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Pembrolizumab [84]	biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka okotomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem i wysypka pęcherzykowa), świąd (w tym pokrzywka i uogólniony świąd), ból stawów, zmęczenie	niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie przysadki mózgowej (w tym niedoczynność przysadki mózgowej), nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, odwodnienie, bóle głowy, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje, suchość oczu, zawroty głowy, uderzenia gorąca, zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (w tym mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), wymioty, bóle brzucha (w tym dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), zaparcie, suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha, ciężkie reakcje skórne (w tym złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, złuszczająca się wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd stopnia ≥3, wysypka, wysypka uogólniona i wysypka plamisto-grudkowa), bielactwo (w tym odbarwienie skóry), suchość skóry, rumień, wyprysk, nadmierna potliwość (w tym poty nocne), hipopigmentacja skóry, łysienie, ból mięśni, osłabienie siły mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym dyskomfort mięśniowo-szkieletowy), bóle kończyn, bóle pleców, zapalenie stawów, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, reakcje związane z infuzją dożylną (w tym nadwrażliwość na leki, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
Wemurafenib [81]	rak kolczystokomórkowy skóry (SCC), brodawka łojotokowa, brodawka skórna, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	zapalenie mieszków włosowych, rak podstawnokomórkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka, porażenie VII nerwu czaszkowego, zawroty głowy, zapalenie naczyń oka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), rogowacenie mieszkowe, zapalenie stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT
Dabrafenib [50]	brodawczak, zmniejszenie apetytu, bóle głowy, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie	rak kolczystokomórkowy, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, objawy grypopodobne, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)
Ipilimumab [86]	zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, świąd, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka	ból w obrębie guza, niedokrwistość, limfopenia, niedoczynność przysadki mózgowej, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, hipokaliemia, stan splątania, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, niewyraźne widzenie, ból oka, zmniejszenie ciśnienia, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit, zaparcie, refluks żołądkowo-przetykowy, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk, łysienie, nocne poty, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśniowe, dreszcze, astenia, obrzęki, ból, objawy grypopodobne, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała
Dakarbazyna [80, 88, 89]	brak	niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, supresja szpiku kostnego, brak łaknienia, nudności, wymioty

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Analiza dodatkowa		
Bleomycyna [97]	<p>śródmiąższowe zapalenie płuc, pneumotoksyczność, uszkodzenie błon śluzowych lub skóry, owrzodzenie błon śluzowych, nudności, wymioty, zanik apetytu, spadek wagi ciała, stan zapalny błon śluzowych (zapalenie śluzówki, zapalenie jamy ustnej), pigmentacja wiciowcowa skóry, zgrubienie, nadmierne rogowacenie, zaczerwienienie, wrażliwość i obrzęk koniuszków palców, rumień i wysypka głównie na dłoniach i stopach, rozstępy skórne, pęcherze, zmiany na paznokciach, obrzęk w miejscach podatnych na nacisk, utrata włosów, twardzina skóry, gorączka, ból w miejscu wstrzyknięcia lub w obrębie nowotworu</p>	<p>nadwrażliwość, reakcje idiosynkratyczne podobne do klinicznej anafilaksji, reakcje anafilaktyczne (niedociśnienie, dezorientacja, gorączka, dreszcze, świszczący oddech)</p>
Karboplatyna [192–196]	<p>supresja szp ku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie klirensu kreatyniny, nudności, wymioty, ból i skurcze brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obniżenie ostrości słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (4 000–8 000 Hz), zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia, magnezu we krwi, hiperurikemia, astenia, łysienie, ból mięśni</p>	<p>krwotok, zaburzenia czynności nerek, biegunka, zaparcie, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przelyku, zapalenie jamy ustnej, wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka, dreszcze, świąd, neuropatia obwodowa, parestezje, zmniejszenie głębokich oddechów ścięgniastych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, łysienie, zmęczenie, osłabienie, zakażenia, nadwrażliwość, reakcja rzekomo anafilaktyczna, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, ototoksyczność (szum w uszach, utrata słuchu), zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia układu krążenia, zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, zaburzenia układu moczowo-płciowego, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zaburzenia czynności wątroby, objawy grypopodobne</p>
Cisplatyna [197–201]	<p>niewydolność szp ku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, zaburzenia słuchu, oto toksyczność (szumy uszne, zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250–8000 Hz, zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250–2000 Hz), jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia czynności nerek, mocznica, bezmocz, nefrotoksyczność, hiperurikemia, hiperalbuminemia, gorączka</p>	<p>zakażenia, posocznica, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia, zmiany odcinka ST, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, utrata smaku, utrata dotyku, pozagąłkowe zapalenie nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, ślepota korowa, utrata pamięci, porażenie), objaw Lhermitte'a, neuropatia autonomiczna, mielopatia rdzenia kręgowego, głuchota i zaburzenia przedślonkowe w połączeniu z zawrotami głowy, zapalenie żyły w miejscu podania, duszność, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, odwracalne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, rumień i owrzodzenie skóry w miejscu podania, obrzęk i ból w miejscu podania</p>
Cyklofosfamid [202]	<p>zahamowanie czynności szp ku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka</p>	<p>zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej,</p>
Doksorubicyna [203–208]	<p>anoreksja, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, rumień dłoni i podeszw stóp (PPE), łysienie, hiperpigmentacja łożysk paznokci, bruzdy na skórze, oddzielanie się paznokci od łożyska, miejscowy ból, podrażnienie, zapalenie, zakrzepowe zapalenie żył, owrzodzenie i martwica skóry, reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, gorączka, reakcja anafilaktyczna), osłabienie, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość), zaburzenia rytmu serca, zmiany EKG, kardiomiopatia, niewydolność serca</p>	<p>zapalenie gardła, zapalenie mieszków włosowych, zakażenia grzybicze, opryszczka warg (pochodzenia nieherpetycznego), zakażenia górnych dróg oddechowych, depresja szpiku kostnego, leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia rytmu serca, zmiany w elektrokardiogramie, kardiomiopatia, zmiany EKG, niewydolność serca, arytmia komorowa, krwawienie z nosa, ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, niestrawność, zapalenie i ból jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, suchość skóry, odbarwienie skóry, zmiany pigmentacji, rumień, wysypka, wysypka rumieniowa, wykwity pęcherzowe, zapalenie skóry, choroby paznokci, łuskowata skóra, kurczenie nóg, ból kości, ból kostno-mięśniowy, ból piersi, łysienie, słabość, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, obrzęki nóg, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, marskość wątroby, krwionmocz, podrażnienie pęcherza moczowego i cewki moczowej, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, posocznica, bakteriemia</p>
Etopozyd [209, 210]	<p>leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, biegunka, anoreksja, łysienie</p>	<p>zakażenia, krwawienie, neuropatia obwodowa, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</p>

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Ifosfamid [211]	mielosupresja, leukopenia, neutropenia, encefalopatia, ospałość, nudności, wymioty, łysienie, krwimocz, krwinkomocz, gorączka	infekcje, trombocytopenia, kwasica metaboliczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, nefropatie, zaburzenia kanalikowe, ciężki krwimocz, zaburzenia spermatogenezy, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie
Melfalan [212]	zahamowanie czynności szp ku kostnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, łysienie	łysienie, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu krwi
Mitomycyna [213]	<u>częstość nieznaną</u> : zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, sepsa i wstrząs septyczny, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka i ostra białaczka szp kowa, zahamowanie czynności szpiku kostnego z pancytopenią, leukopenią, neutropenią, trombocytopenią, niedokrwistością i krwawieniem, m kronaczyniowa niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna, erytropenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa, nadwrażliwość, reakcje anafilaktoidalne, wstrząs anafilaktyczny, gorączka z towarzyszącą wysypką skórą, pokrzywką i erytrodemią, brak łaknienia, utrata masy ciała, nagle zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia układu oddechowego (śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie płuc, duszność i kaszel), nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka, ból brzucha, biegunka, zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, uszkodzenie miększu wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego (w tym zapalenie sklerotyczne), martwica dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, pozaprzewodowe zbiorniki żółci (biloma) i żółtaczka po podaniu dopęcherzowym, wysypka, rumień, świąd, utrata owłosienia, ostra niewydolność nerek, zaburzenia nerek, zapalenie pęcherza moczowego, martwica i perforacja pęcherza moczowego, krwimocz i zapalenie lub atrofia błony śluzowej pęcherza moczowego po podaniu dopęcherzowym, krwimocz, białkomocz, nadciśnienie tętnicze lub obrzęki pochodzenia nerkowego, zespół hemolityczno-mocznicowy, martwica prącia, gorączka (dreszcze), złe samopoczucie, zapalenie żył, zakrzepy żyłne, zaczerwienienie skóry, owrzodzenia skóry i martwica tkanek po podaniu dożylnym lub dotętnicznym, zawroty głowy, obrzęki, przerost ściany i zwężenie światła naczynia w miejscu wielokrotnego dożylnego podawania	
Paklitaxel [214–217]	zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zahamowanie czynności szp ku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów, ból mięśni	bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyn ku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry), zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Tamoksyfen [98, 218–220]	zatrzymanie płynów, uderzenia gorąca, nudności, wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub pęcherzyca), krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia cyklu aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania, upławy i świąd sromu	przemijająca niedokrwistość, hiperkalcemia, zatrzymanie płynów, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, sennaść, oszołomienie, ból głowy, nastrój depresyjny, zaburzenia widzenia częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i/lub retinopatią, incydenty niedokrwienia mózgu, kurczenie nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, reakcje nadwrażliwości (w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy), ból mięśni, świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja i polipy endometrium, rzadko endometrioza), ból kości, ból kości, ból w okolicy tkanki objętej chorobą
Winblastyna [95]	brak	leukopenia, łysienie, zaparcia
Winkrystyna [96, 221]	łysienie oraz objawy neurotoksyczności dotyczące obwodowego i autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia czuciowe, ruchowe lub autonomiczne): drgawki, nadciśnienie, zaburzenia oddawania moczu, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład czterech kończyn, zaparcia, nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem, ostra nefropatia moczaniowa, bóle żuchwy i kończyn, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk, zespół opadającej stopy i ręki, niedrożność porażenna jelit, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, biegunka, skurcz brzuszny	przemijająca trombocytowa, duszność, skurcz oskrzeli, neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), zaburzenia czuciowe, parestezja, nerwobóle (głównie żuchwy i łądek), zaburzenia motoryczne, zniesienie odruchów głębokich, zespół opadającej stopy, słabość mięśni, ataksja, porażenie, niedowład, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, azoospermia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia

Lek	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Winorelbina [94, 222]	zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, stany zapalne związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i/lub upośledzeniem czynności systemu immunologicznego wywołane bakteriami, wirusami, grzybami (ukł. oddechowy, ukł. pokarmowy, drogi moczowe), niedokrwistość, trombocytopenia, bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje bez neutropenii (ukł. oddechowy, ukł. pokarmowy, drogi moczowe), nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, anoreksja, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, zniesienie odruchów kostno-stawowych, osłabienie siły mięśniowej, łysienie, zmęczenie, gorączka, utrata masy ciała, ból w klatce piersiowej, ból w miejscu guza nowotworowego, rumień, zmiana zabarwienia żyły i miejscowe zapalenie żyły w miejscu podania, przejściowe podniesienie wartości wyników badań czynności wątroby	neutropenia z gorączką, małopłytkowość, zapalenie przełyku, utrudnienie przełykania, biegunka, zaburzenia neuromotoryczne, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia neurologiczne, bezsenność, reakcje skórne, ból w obrębie guza, dreszcze, przyrost masy ciała, bóle stawowe (w tym bóle szczęk), bóle mięśniowe, choroby wątroby, duszność, kaszel, nadciśnienie, niedociśnienie, bakteryjne, wirusowe i grzybicze zakażenia (ukł. oddechowy, ukł. pokarmowy, drogi moczowe), zwiększenie stężenia kreatyniny

14. WNIOSKI KOŃCOWE

Skuteczność terapii

Pembrolizumab stosowany w monoterapii jest skutecznym lekiem w terapii zaawansowanego czerniaka.

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia terapii zaawansowanego czerniaka), a także leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (II linia terapii zaawansowanego czerniaka), zastosowanie PEMBR w porównaniu z IPI przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie PEMBR w porównaniu z IPI pozwoliło także uzyskać zarówno obiektywną, jak i całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie u większego odsetka pacjentów. Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że stosowanie PEMBR w II linii terapii przyczyniało się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z IPI. Na skuteczność terapii PEMBR nie miała wpływu obecność mutacji BRAF.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza przeprowadzona w dodatkowej populacji chorych opornych na terapię IPI (III linia leczenia) wykazała, że stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od wystąpienia progresji lub zgonu. W obecnej chwili nie osiągnięto przyjętego progu wystąpienia 370 zgonów, co jest warunkiem przeprowadzenia analizy finalnej, w ramach której pierwszorzędnym punktem końcowym będzie przeżycie całkowite pacjentów. Stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH pozwoliło także uzyskać obiektywną oraz częściową odpowiedź na leczenie u około pięciokrotnie większego odsetka pacjentów. Ponadto, w grupie stosującej PEMBR w porównaniu z CTH znamienne mniej pacjentów doświadczyło progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo terapii

Pembrolizumab jest lekiem o typowym dla terapii immunologicznych profilu bezpieczeństwa. Ponadto, ze względu na sposób podawania leku, w trakcie terapii PEMBR występują reakcje związane z dożylnym podaniem preparatu.

[REDACTED]

Analiza przeprowadzona w dodatkowej populacji chorych opornych na terapię IPI (III linia leczenia) wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED]

15. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak porównania bezpośredniego dla PEMBR vs DTIC, PEMBR vs WEM oraz PEMBR vs DAB, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie.
2. Badanie KEYNOTE-006 przeprowadzono w populacji mieszanej uwzględniającej pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia terapii zaawansowanego czerniaka), a także leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (II linia terapii zaawansowanego czerniaka). Dostępne są jednak dane dla dwóch podstawowych punktów końcowych (OS, PFS) w odpowiednich subpopulacjach.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
4. Badania dla PEMBR nie są jeszcze zakończone, są w toku, co wpływa na dostępność wyników, m.in. brak pełnej, finalnej analizy uwzględniającej pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący przeżycia całkowitego (OS) dla badania KEYNOTE-002.
 5. Brak zaślepienia w badaniach dla PEMBR, a także w większości badań włączonych do porównania pośredniego.
 6. Możliwość rozpoczęcia leczenia PEMBR dla pacjentów z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji choroby po leczeniu przypisanemu grupie kontrolnej (CTH, KEYNOTE-002).

16. DYSKUSJA

Czerniak złośliwy jest nowotworem o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982–2002 liczba zachorowań na czerniaka zwiększyła się niemal 3-krotnie. W 2012 roku odnotowano w Polsce 3 083 przypadki zachorowań na czerniaka i 1 302 zgony z nimi związane. Około 80% czerniaków rozpoznanych jest w momencie, gdy mają postać miejscowych zmian. Choroba w tym stadium jest leczona chirurgicznie z wysoką skutecznością. Jednak u 20% osób czerniak rozpoznawany jest w momencie znacznego zaawansowania (stadium III i IV). Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–90%, podczas gdy w stadium regionalnego zaawansowania (III) i uogólnienia (IV) wynoszą już tylko odpowiednio 20–70% i 5–10%. [6] Istnieje zatem wysoka potrzeba dostępu do leku o wysokiej skuteczności dla populacji pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w ramach terapii pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy). W ramach analizy wydzielono populacje zgodne z wnioskowanym programem lekowym: pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia), uprzednio leczonych terapią nieobejmującą stosowania ipilimumabu (IPI; II linia leczenia), a także dodatkową populację pacjentów nieujętych w wnioskowanym programie lekowym – pacjentów po niepowodzeniu terapii IPI (III linia leczenia) z powodu zaawansowanego czerniaka. Taki kształt populacji, linii leczenia, a także wybór komparatorów podyktowane są zaleceniami terapeutycznymi dla czerniaka, ale też aktualną sytuacją refundacyjną w Polsce. Obecnie inhibitory BRAF (wemurafenib (WEM), dabrafenib (DAB)) są refundowane u pacjentów z obecnością mutacji BRAF jedynie w I linii leczenia, natomiast dla pacjentów bez mutacji BRAF dostępna jest dakarbazyna (DTIC), jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny. Ipilimumab refundowany jest jedynie w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Ponadto, w kolejnych liniach leczenia czerniaka dostępna jest standardowa chemioterapia (CTH), zawierająca m.in. dakarbazynę, paklitaksel czy karboplatynę. [49]

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką onkologiczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania RCT dla PEMBR, po jednym RCT dla porównania PEMBR vs IPI w I i II linii leczenia czerniaka u chorych niestosujących uprzednio IPI (KEYNOTE-006) oraz dodatkowo dla porównania PEMBR vs CTH w III linii leczenia czerniaka u chorych po niepowodzeniu terapii IPI (KEYNOTE-002). Ponadto odnaleziono jedno badanie nierandomizowane 1.

fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek PEMBR w populacji mieszanej odnośnie do historii leczenia zaawansowanego czerniaka (KEYNOTE-001).

Odnalezione badania umożliwiły dokonanie bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z komparatorami w II linii leczenia czerniaka (IPI) oraz w III linii leczenia czerniaka (CTH). Należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie KEYNOTE-006 obejmuje łącznie pacjentów uprzednio nieleczonych (około 65% pacjentów) oraz uprzednio leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (35%). Zdecydowano o przedstawieniu danych dla całej populacji, a także dostępnej analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na zastosowaną linię leczenia.

Nie odnaleziono badań, w ramach których dokonano bezpośredniego porównania PEMBR z komparatorami (DTIC, DAB, WEM) u pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka (I linia leczenia). Aby porównać PEMBR z komparatorami w tej populacji, w ramach przeglądu systematycznego dokonano próby odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Zidentyfikowano 4 RCT, które umożliwiły przeprowadzenie [REDACTED] z wykorzystaniem danych z badania KEYNOTE-006 (PEMBR vs IPI). Odnaleziono po jednym RCT porównującym WEM z DTIC (BRIM-3) oraz DAB z DTIC (BREAK-3), a także po jednym RCT dla porównań DTIC vs IPI + DTIC (Robert 2011) oraz IPI + DTIC vs IPI, co umożliwiło konstrukcję siatki porównań (Rozdz. 1.1.1), a przeprowadzona analiza homogeniczności wskazała na możliwość przeprowadzenia [REDACTED] przy zachowaniu ostrożności w interpretacji wyników, typowej dla każdego porównania pośredniego.

W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia terapii zaawansowanego czerniaka) wykazano, że PEMBR w porównaniu z [REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę na fakt, że obecnie w Polsce pacjenci bez mutacji BRAF, w I linii leczenia mają dostęp jedynie do chemioterapii, w tym najczęściej stosują DTIC. Chemioterapia jest jednak uznawana za metodę o dość niskiej skuteczności w terapii zaawansowanego czerniaka. Uzyskane wyniki porównania PEMBR z DTIC mają zatem istotną wartość kliniczną, dając pacjentom szansę na wysoce skuteczną terapię zaawansowanego czerniaka już w I linii jego leczenia.

Kwestią dyskusyjną jest zastosowanie PEMBR w I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF. Przeprowadzone analizy wykazały, że [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć na uwadze, że w Polsce obecnie obie terapie – DAB oraz WEM – są refundowane jedynie w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF. [REDACTED] można przewidywać, iż na razie rzeczywista praktyka kliniczna będzie obejmować zastosowanie WEM lub DAB w I linii leczenia, a PEMBR w kolejnej linii leczenia u chorych z mutacją BRAF. [83]

W populacji pacjentów nieleczonych oraz leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (I i II linia terapii zaawansowanego czerniaka), zastosowanie PEMBR w porównaniu z IPI przyczyniało się do

wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,58 [0,47; 0,72]) jak i przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,69 [0,52; 0,90]). Populację docelową dla porównania PEMBR vs IPI stanowią pacjenci tylko w II linii leczenia PEMBR, nie stosujący wcześniej IPI. Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji uwzględniające wpływ terapii na przeżycie pacjentów odpowiadają efektom także dla subpopulacji chorych w I oraz II linii terapii. Zatem PEMBR jest terapią skuteczną o wysokim znaczeniu klinicznym, będącą alternatywą dla refundowanego obecnie w Polsce IPI. Co ważne, na skuteczność terapii nie miała wpływu obecność mutacji BRAF.

Stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH w III linii leczenia (analiza dodatkowa w niniejszej analizie klinicznej), u pacjentów opornych na uprzednią terapię IPI, przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od wystąpienia progresji lub zgonu (HR = 0,57 [0,45; 0,73]). Nie osiągnięto przyjętego progu wystąpienia 370 zgonów, co jest warunkiem przeprowadzenia analizy finalnej, w ramach której pierwszorzędowym punktem końcowym będzie przeżycie całkowite pacjentów. Stosowanie PEMBR pozwoliło także uzyskać obiektywną oraz częściową odpowiedź na leczenie u około pięciokrotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z chorymi stosującymi CTH. Ponadto, w grupie stosującej PEMBR w porównaniu z CTH znamiennej mniej pacjentów doświadczyło progresji choroby (RR = 0,78 [0,74; 0,92]). [redacted] a także nie zaobserwowano wpływu obecności mutacji BRAF na skuteczność ocenianych terapii.

Uzyskane wyniki świadczące o wysokiej skuteczności PEMBR potwierdzone są także w długoterminowej analizie danych z badania 1. fazy KEYNOTE-001. Analizą objęto ponad 650 chorych o różnej historii wcześniejszego leczenia, całkowicie nieleczonych terapią systemową, a także leczonych lub nieleczonych uprzednio IPI. W maju 2015 roku 27% pacjentów dalej stosowało terapię PEMBR. Ponadto, w punkcie odcięcia – 18 października 2014 roku – mediana przeżycia całkowitego wynosiła 22,8 miesiąca, a przy życiu po 24 mies. okresie obserwacji pozostawała prawie połowa leczonych pacjentów (49%). [105]

Pembrolizumab jest lekiem, którego działanie w początkowej fazie może powodować rozrost zmiany nowotworowej, a dopiero potem jej zanik. Standardowe kryteria RECIST stosowane do oceny skuteczności terapii onkologicznych każdy wzrost wielkości zmiany nowotworowej interpretują jako jej progresję. Dlatego też opracowano zmodyfikowane kryteria, które wymagają potwierdzenia wystąpienia progresji choroby (irRC/mRECIST). Skuteczność PEMBR została udowodniona zarówno przy użyciu standardowych kryteriów oceny, jak i tych zmodyfikowanych.

Dawka zarejestrowana PEMBR obejmuje dawkę 2 mg/kg mc. Q3W. Należy wspomnieć, że w przypadku wyników dla porównania PEMBR z komparatorami w I oraz II linii leczenia choroby (KEYNOTE-006), o efektywności PEMBR wnioskowano na podstawie dawki 10 mg/kg mc. Q3W. Przeprowadzona analiza na podstawie danych z badań KEYNOTE-001 oraz KEYNOTE-002 wykazała brak istotnych różnic pomiędzy terapią PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. Q3W a dawką PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W, wobec czego wnioskowanie dla porównania PEMBR vs IPI w oparciu o dawkę

PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W można uznać za wiarygodne. Podobnie uznała EMA w swoim raporcie oceniającym preparat Keytruda (pembrolizumab). [223]

PEMBR jest lekiem o typowym dla terapii immunologicznych profilu bezpieczeństwa, dodatkowo forma stosowania leku może generować występowanie reakcji związanych z dożylnym podaniem preparatu. [REDACTED]

[REDACTED] Stosowanie PEMBR może wiązać się z występowaniem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, obejmujących zdarzenia niepożądane występujące w obrębie skóry, przewodu pokarmowego, a także o charakterze endokrynologicznym, hepatologicznym, pulmonologicznym oraz nefrologicznym. Należy wspomnieć, że w ramach raportu EMA oceniającego preparat Keytruda (pembrolizumab) uznano, że mimo to profil bezpieczeństwa PEMBR jest akceptowalny. [223]

Podsumowując, pembrolizumab stosowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, który jest szansą na długie przeżycie pacjentów cierpiących na obecnie źle rokującą chorobę.

17. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 69.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	10.3.2, 11.1, 21.1, 21.3	71, 78–81, 175–181, 182–209
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	2	14–28
2. opis technologii opcjonalnych	9	53–66
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	10, 11, 21.1	67–98, 175–181
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	10.2	67–70
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	21.10	244–250, Tabela 130
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	10.2, 11.2, 21.3	67–70, 81–90, 182–209
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	9.1., 10.2	53–55, 67–70
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	10.2, 12.1, 12.2	67–70, 99–112
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	11.1	78–81, Tabela 23 i Tabela 24
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	21.1	175–181
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	11.1.1, 11.1.2	78, 80, Rysunek 13 i Rysunek 14
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	11.2, 21.3	81–90, 182–209
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	12.1, 12.2, 21.4, 21.6, 21.7, 21.8	99–112, 209–214, 225–240
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	13.1	128–137
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

18. BIBLIOGRAFIA

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
2. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
3. Monge-Fuentes V, Muehlmann LA, de Azevedo RB. Perspectives on the application of nanotechnology in photodynamic therapy for the treatment of melanoma. *Nano Reviews*. 2014; 5:.
4. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne*.
5. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: C43-C44. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C43-C44> (8.12.2014).
6. Wytyczne PTOK. Aktualizacja 2014. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniaki skóry. Tom 1. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_internet10-2014.pdf.
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Czerniak skóry - wprowadzenie. <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> (10.12.2014).
8. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: D03. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/D03> (17.12.2014).
9. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr> (8.12.2014).
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (8.12.2014).
11. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, i in. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research*. 2012; (2):41–47.
12. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *The Surgical Clinics of North America*. 2014; 94(5):945–962, vii.
13. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, i in. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007–2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(4):599.e1–599.e12; quiz 610, 599.e12.
14. Best Practice Advocacy Centre New Zealand (BPAC NZ). Detecting malignant melanoma. <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2011/february/melanoma.aspx#abcde> (9.12.2014).
15. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*. 2014; 346(6212):945–949.
16. Specjaliści Dermatolodzy - DERMOSKOPIA, definicja. <http://www.dermatolodzy.com.pl/dermoskopia.php> (9.12.2014).
17. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, i in. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(36):6199–6206.
18. Aim at Melanoma - Follow-up by Stage. <http://www.aimatmelanoma.org/en/aim-for-answers/moving-on-after-treatment/follow-up-by-stage.html> (11.12.2014).
19. Krajowy Rejestr Nowotworów. Czerniak skóry- epidemiologia. <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/> (8.12.2014).
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, i in. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009; 45(2):228–247.
21. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, i in. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(23):7412–7420.
22. Clinical Endpoints | BioOncology. <http://www.biooncology.com/clinical-trials/clinical-endpoints/advantages-limitations> (9.6.2015).
23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, i in. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(26):2517–2526.
24. Tomasz Jastrzębski. Czerniak złośliwy skóry - Melanoma malignum. http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html (10.12.2014).
25. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2014; 7:357–365.

26. Tronnier M, Mitteldorf C. Treating advanced melanoma: current insights and opportunities. *Cancer Management and Research*. 2014; 6:349–356.
27. Richard Hall, Ragini Kudchadkar. BRAF Mutations: Signaling, Epidemiology, and Clinical Experience in Multiple Malignancies. [http://Moffitt.org/File%20Library/Main%20Nav/Research%20and%20Clinical%20Trials/Cancer%20Control%20Journal/v21n3/221.pdf](http:// Moffitt.org/File%20Library/Main%20Nav/Research%20and%20Clinical%20Trials/Cancer%20Control%20Journal/v21n3/221.pdf) (15.5.2015).
28. DrugBank: Imatinib (DB00619). <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00619> (17.12.2014).
29. Suci S, Eggermont AM., Lorigan P. Relapse-free survival (RFS) as a surrogate endpoint for overall survival (OS) in adjuvant Interferon trials in patients (pts) with resectable cutane. <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2014/Melanoma-and-Other-Skin-Tumours/Relapse-free-survival-RFS-as-a-surrogate-endpoint-for-overall-survival-OS-in-adjuvant-Interferon-trials-in-patients-pts-with-resectable-cutaneous-melanoma-an-individual-patient-data-IPD-meta-analysis>.
30. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, i in. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet. Oncology*. 2013; 14(7):619–626.
31. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, i in. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2012; 18(2):336–341.
32. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, i in. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(3):297–304.
33. Rekomendacje konsultanta krajowego w chirurgii onkologicznej (stan na 1.3.2014). <http://chirurgiaonkologiczna.org.pl/attachments/article/20/2014%20CZERNIAK.pdf>.
34. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, i in. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012; 23(suppl 7):vii86–vii91.
35. Garbe C, Peris K, Hauschild A, i in. Wytuczne EDF/EADO/EORTC Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012; 48(15):2375–2390.
36. Wytuczne i rekomendacje NICE. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>.
37. NICE. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14001/61847/61847.pdf>.
38. NICE. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic Braf V600 positive melanoma. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf>.
39. NICE. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation positive melanoma. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag365/resources/melanoma-braf-v600-unresectable-metastatic-dabrafenib-id605-final-appraisal-determination-document2>.
40. Wytuczne NICE. Assessment and management of melanoma. 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853> (15.5.2015).
41. Cupissol D, Sassolas B, Combemale P, i in. Traitements systémiques de première et de deuxième lignes des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique (hors métastase cérébrale): Recommandations nationales françaises. *Oncologie*. 2014; 16(2-3):137–147.
42. Wytuczne DGHO i OeGHO. Melanom Leitlinie. 2014. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>.
43. Wytuczne ADO. S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. 2013. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf.
44. Wytuczne NCCN. Melanoma version 3.2015. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
45. Wytuczne NCI Melanoma Treatment.(Updated: March 5, 2015). http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/Patient/page5#_180_toc (10.3.2015).
46. Wytuczne Alberta Health Services, Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>.
47. Wytuczne RACGP.Melanoma a management guide for GPs. <http://www.racgp.org.au/afp/2012/july/melanoma-guide/> (10.12.2014).
48. Wytuczne Cancer Care Nova Scotia. Guidelines for the Management of Malignant Melanoma. <http://www.cancercare.ns.ca/site-cc/media/cancercare/2014Management%20of%20Malignant%20Melanoma.pdf> (18.5.2015).
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1

- lipca 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) [załącznik].
http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
50. ChPL Tafinlar (dabrafenib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf.
 51. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) pacjentowi nieleczeni ipilimumabem. 2015. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf>.
 52. Rekomendacja NICE w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) pacjentowi nieleczeni ipilimumabem. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG505/documents/melanoma-unresectable-metastatic-ipilimumab-naive-pembrolizumab-id801-final-scope2>.
 53. Rekomendacja NICE w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) pacjentowi oporni na ipilimumab. 2014. <http://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/Melanoma-pembrolizumab-refractory-ipilimumab-draft-scope.pdf>.
 54. CADTH Pembrolizumab for Metastatic Melanoma Details. <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-metastatic-melanoma-details> (11.5.2015).
 55. Rekomendacja pCODR w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) pacjentowi leczeni ipilimumabem. 2015. <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details>.
 56. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Zelboraf. 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vemurafenib_Zelboraf_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2013_for_Website.pdf.
 57. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Zelboraf. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/zelboraf_ct_12121.pdf.
 58. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Tafinlar. 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/105/REK/RP_170_2014_Tafinlar.pdf.
 59. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Zelboraf. 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/guidance-vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-pdf>.
 60. Rekomendacja pCODR w sprawie finansowania preparatu Zelboraf (wemurafenib). 2012. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zelboraf-adv-mel-fn-rec.pdf>.
 61. Rekomendacja PBAC w opracowaniu w sprawie finansowania preparatu Zelboraf. 2013. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/vemurafenib-psd-03-2013.pdf>.
 62. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Tafinlar. 2013. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations.pdf>.
 63. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Tafinlar. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/tafinlar_en_ct13242_prlabo.pdf.
 64. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Tafinlar. 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/guidance-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf>.
 65. Rekomendacja pCODR w sprawie finansowania preparatu Tafinlar (dabrafenib) I linia. 2013. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-tafinlar-metmmla-fn-rec.pdf>.
 66. Rekomendacja pCODR w sprawie finansowania preparatu dabrafenib i trametynyb. 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_metmelanoma_fn_rec.pdf.
 67. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Tafinlar. 2015. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabrafenib_Tafinlar_FINAL_February_2015_Amended_04.03.15_for_website.pdf.
 68. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/REK/RP_41_2012_Yervoy.pdf.
 69. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ipilimumab_Yervoy_RESUBMISSION_FINAL_March_2013_for_website.pdf.
 70. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ipilimumab_Yervoy_FINAL_Oct_2014_Amended_24.10.14_for_website.pdf.
 71. Rekomendacja pCODR w sprawie finansowania preparatu Yervoy (ipilimumab) I linia. 2014. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy1st-fn-rec.pdf>.
 72. Rekomendacja pCODR w sprawie finansowania preparatu Yervoy (ipilimumab). 2012. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-yervoy-adv-mel-fn-rec.pdf>.
 73. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/yervoy_ct_11462.pdf.

74. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2012. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/november-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations-v2.pdf>.
75. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/yervoy_en_sapub_ct13608_def.pdf.
76. Rekomendacja AOTMiT w sprawie finansowania preparatu Zelboraf. 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/REK/RP_121_2012_Zelboraf_wemurafenib.pdf.
77. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>.
78. Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Yervoy. 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>.
79. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, i in. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet. Oncology*. 2014; 15(3):323–332.
80. ChPL Dacarbazyn Teva (dakarbazylna) 100,200mg. http://tevamед.pl/products/Dacarbazyn_TEVA_PFI_SPC_2013_03_08.pdf (15.12.2014).
81. ChPL Zelboraf (wemurafenib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf.
82. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (EAN: 5909990872442) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/SRP/U_20_240_RP_20120822_stanowisko_51_Yervoy_5_10.pdf.
84. ChPL Keytruda (pembrolizumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
85. European Medicines Agency EMA - Find medicine - Keytruda Pembrolizumab data rejestracji. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (30.7.2015).
86. ChPL Yervoy (ipilimumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf.
87. Urzędowy wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski. URPL 2015. Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf.
88. ChPL Detimedac (dakarbazylna) 100,200 mg. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADkALQAwADQAXwAyADAANwA4ADEALQAYADAANwA4ADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAAtAGQAZQB0AGkAbQBIAGQAYQBjAC0AbQBIAGQAYQBjAC0AMQAwADAAbQBnAC0AMgAwADAAbQBnAC0AYwBsAGUAYQByAC4AcABkAGYA> (15.12.2014).
89. ChPL Detimedac (dakarbazylna) 500,1000 mg. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADkALQAwADQAXwAyADAANwA4ADMALQAYADAANwA4ADQALQBzAHAAYwAtAHAAbAAAtAGQAZQB0AGkAbQBIAGQAYQBjAC0AbQBIAGQAYQBjAC0ANQAwADAAbQBnAC0AMQAwADAAMABtAGcALQBjAGwAZQBhAHIALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
90. Wielkopolskie Centrum Onkologii. Chemioterapia. Poradnik dla pacjenta. <http://www.wco.pl/media/files/file/5/6/1245668423chemioterapia.pdf>.
91. Koprowska, Czyż M. Dakarbazylna jako lek przeciwczeraniakowy i referencyjny dla nowych programów terapeutycznych. *Postępy Hig Med Dosw*. 2011; 65:734–751.
92. Gurtowska N, Kloskowski T. Mechanizmy działania związków platyny u chorych z czerniakiem złośliwym. *Medical And biological Sciences*. 2009; 23(1):11–18.
93. Skórzewska M, Stępek E, Polkowski WP. Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. *Journal of Oncology*. 2011; 61(4):367–379.
94. ChPL Navirel (winorelbina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH>

- MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEANgAwADIAMgAtADIAMAAxADUAMAAxADIAOQAwADYAMQA5ADEAOAAuAHAZABmAA== (12.12.2014).
95. ChPL Vinblastin Richter (winblastyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtAdcAMAA1ADYALQAYADAAMQA1ADAAMgAxADIAMAA2ADEAOAA1ADUALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
96. ChPL Vincristine Teva (winkrystyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtAdcANQAwAF8AQgAtADIAMAAwADKANGAtADIAMAAxADUAMAA1ADIAMAAwADAAMAAxADUAMAAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
97. ChPL Bleomedac (bleomycyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADIALQAwADIALQAYADcAXwBwAGwALQBzAHAAYwAtAGMabABIAGEAcgAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
98. ChPL Nolvadex D (tamoksyfen).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADQALQAwADYALQAwADMAXwAyADAAMQA0ADAANQAYADMAXwBuAG8AbAB2AGEAZABIAHgAZABfAGMAaABWAGwALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
99. Rudolf K, Červinka M, Rudolf E. Cytotoxicity and Mitochondrial Apoptosis Induced by Etoposide in Melanoma Cells. *Cancer Investigation*. 2009; 27(7):704–717.
101. PRISMA 2009 Flow Diagram. <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
102. Hamid O, Robert C, Daud A, i in. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(2):134–144.
103. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, i in. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384(9948):1109–1117.
104. Robert C, Joshua AM, Kefford R. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. Abstrakt 9050. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
105. Daud A, Ribas A, Robert C. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. Abstrakt 9005. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
106. Daud AI, Hamid O, Ribas A, i in. Antitumor activity of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in melanoma(MEL): Correlation of tumor PD-L1 expression with outcome. Abstrakt nr CT104. *Cancer Research*. 2014; 74(19 Supplement.):
107. Daud A, Hamid O, Robert C, i in. Relationship between programmed death ligand 1 (PD-L1) expression and clinical outcome in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with pembrolizumab (pembro; MK-3475). Abstrakt nr 140. *European Journal of Cancer*. 2014; 50:48–49.
108. Hamid O, Caroline Robert, Antoni Ribas, i in. Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab-refractory (IPI-R) and IPI-naïve (IPI-N) melanoma (MEL). Abstrakt nr 3000. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15_suppl.):
109. Hamid O, Robert C, Ribas A. Randomized Comparison of Two Doses of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) For Ipilimumab-Refractory and Ipilimumab-Naïve Melanoma. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
110. Hamid O, Robert C, Ribas A. Randomized Comparison of Two Doses of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) For Ipilimumab-Refractory and Ipilimumab-Naïve Melanoma. Abstrakt 3000. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
111. Hodi FS, Ribas A, Daud A, i in. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3006. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15_suppl.):
112. Hodi S, Ribas A, Daud A. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. meeting slides. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
113. Iannone R, Gergich K, Cong C, i in. Efficacy and safety of MK-3475 in patients with advanced melanoma. Abstrakt (brak numeru). *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2012; 25(6):864–865.

114. Joseph R, Elassaiss-Schaap J, Wolchok J, i in. Baseline tumor size as an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3015. *Journal of Clinical Oncology*. 32(15_suppl.):
115. Kefford R, Ribas A, Hamid O, i in. Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3005. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15_suppl.):
116. Kefford R, Hamid O, Robert C, i in. Randomized comparison of two doses of the antiprogrammed death-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab (IPI) -refractory and IPI-naive melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014; 171(Supplement s4):44.
117. Kefford R, Ribas A, Hamid O. Clinical Efficacy and Correlation With Tumor PD-L1 Expression in Patients With Melanoma Treated With the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475). *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
118. Lyle M., Lee J, A Menzies, i in. Lesion-specific patterns of response and progression with anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma (MM). Abstrakt nr 9077. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15_suppl.):
119. Ribas A, Robert C, Daud A, i in. Clinical efficacy and safety of lambrolizumab (MK-3475, Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced melanoma. Abstrakt nr 9009. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15_suppl.):
120. Ribas A, Hodi S, Kefford R, i in. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). Abstrakt nr LBA9000. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(18_suppl.):
121. Ribas A, Wolchok JD, Robert C, i in. Updated clinical efficacy of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (pembro, MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2014; 27(6):1222–1223.
122. Ribas A, Hodi F, Kefford R. Efficacy and Safety of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in 411 Patients With Melanoma. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
123. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with progressive locally advanced or metastatic carcinoma, melanoma, or non-small cell lung carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827>.
124. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, i in. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015.;
125. Dummer R, Daud A, Puzanov I, i in. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13(Suppl 1):O5.
126. Puzanov I, Dummer R, Schachter J. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). Abstrakt 3012. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
128. Joseph RW, Gangadhar TC, Puzanov I. Model-based analysis of the relationship between pembrolizumab (MK-3475) exposure and efficacy in patients with advanced or metastatic melanoma. Abstrakt 3068. *Journal of Clinical Oncology*. 33.:
129. Robert C, Schachter J, Long GV, i in. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [Epub ahead of print]. *New England Journal of Medicine*. 2015.;
131. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, i in. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;JCO.2014.56.6018.
132. Moon A. Ipilimumab's survival benefit for patients with melanoma extends to 5 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;19.
133. C. Robert LT. Phase 3 Randomized Study of Ipilimumab (IPI) Plus Dacarbazine (DTIC) Vs DTIC Alone as First Line Treatment in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. Poster 9318. *European Journal of Cancer - EUR J CANCER*. 2011; 47.:
134. Maio M, Bondarenko I, Robert C, i in. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. Abstract 3704. *Proffered Papers*. 2013;S857.
135. Sherrill B, Wang J, Kotapati S, i in. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *British Journal of Cancer*. 2013; 109(1):8–13.
136. Thomas L, Wolchok J, Garbe C, i in. Safety of ipilimumab in patients (pts) with untreated, advanced melanoma alive beyond 2 years:results from a phase III study. Abstract 729. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012; 8(Suppl.3):220–358.

137. Thomas L, Wolchok J, Garbe C, i in. Safety of ipilimumab in patients (pts) with untreated, advanced melanoma alive beyond 2 years: Results from a phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012.;
138. Hersey P, Wolchok J, Thomas L, i in. A second randomised ipilimumab phase III trial shows significant survival improvement in metastatic melanoma. Abstract 159. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011; 7(Suppl.4):108–114.
139. Kotapati S, Francis S, Sherrill B. Health related quality of life (HRQL) of patients receiving ipilimumab with dacarbazine as first-line treatment for unresectable stage III/IV melanoma. Abstract SMR-P50. *John Wiley & Son A/S*. 2011;1037.
140. Wolchok JD, Thomas L, Bondarenko IN, i in. Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Abstrakt LBA5. *Journal of Oncology*. 2011; 29(15.):
141. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, i in. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Investigational New Drugs*. 2011; 29(3):489–498.
142. Hersh E, Weber J, Powderly J, i in. Long-term survival of patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab with or without dacarbazine. *Journal of Clinical Oncology*.
143. Hersh EM, Weber JS, Powderly JD, i in. Disease control and long-term survival in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (MDX- 010) with or without dacarbazine. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008; 26(15_suppl):9022.
144. Fischkoff SA, Hersh E, Weber J, i in. Durable responses and long-term progression-free survival observed in a phase II study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005; 23(16_suppl):7525.
145. Hersh EM, Weber J, Powderly J, i in. A phase II, randomized multi-center study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in stage IV metastatic malignant melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2004; 22(14_suppl):7511.
146. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, i in. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*.
147. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, i in. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(26):2507–2516.
148. McArthur G, Hauschild A, Robert C, i in. Vemurafenib Improves Overall Survival Compared to Dacarbazine in Advanced BRAFV600E-mutated Melanoma: Updated Survival Results From a Phase III Randomised, Open-label, Multicentre Trial. abstract 28LBA. *Proffered Paper Session*. 2011;14.
149. Hauschild A, McArthur GA, Robert C, i in. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E mutated melanoma: an update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Abstract LBA1-2. 2011. John Wiley & Sons.
150. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, i in. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). Abstrakt 9013. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
151. Grob J, Algarra SM, Amonkar MM, i in. Dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600+ advanced and metastatic melanoma in BREAK-3: Quality of life (QOL) analysis 561. *Pigm Cell Melanoma Res*. 2013; 26(1):152.
152. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, i in. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25(7):1428–1436.
153. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, i in. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839):358–365.
154. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, i in. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Abstrakt 8500. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(18.):
155. Latimer N, Abrams K, Amonkar M, i in. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. Abstrakt nr 9044. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(Suppl.15.):
156. MHRA. Healthcare professional information guide. https://yellowcard.mhra.gov.uk/_assets/files/Healthcare-Professional-Information-Card.pdf (12.1.2015).
157. FDA. MedWatch. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Czerwiec 2015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm454354.htm>.
158. MHRA. Drug Analysis Print. Lambrolizumab. 18.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217627468293.pdf (12.1.2015).
159. FDA. Komunikat BMS skierowany do świadczeniodawców dotyczący ciężkich działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym występujących po zastosowaniu ipilimumabu . 2011.

- <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM249813.pdf>.
160. FDA. Safety Information and Adverse Event Reporting Program. MedWatch. Yervoy (Ipilimumab) Injection. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328023.htm> (11.6.2015).
 161. MHRA. Drug Analysis print for Ipilimumab. 02.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217570230181.pdf.
 162. Komunikat firmy Genentech dotyczący ryzyka uszkodzenia wątroby spowodowanego produktem Zelboraf. <http://www.gene.com/download/pdf/DHCP-Risk%20of%20liver%20injury%20reported%20with%20Zelboraf.pdf>.
 163. FDA. Safety Information and Adverse Event Reporting Program. MedWatch. Zelboraf (vemurafenib) Tablets. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm364374.htm> (11.6.2015).
 164. MHRA. Drug Analysis Print for Dacarbazine. 30.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006216942826550.pdf (15.4.2015).
 165. URPL. Komunikat do fachowego personelu ochrony zdrowia dotyczący widocznych w zawieszynie produktu Abraxane nitkowatych wtrętów. Styczeń 2014. http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5321/original/PL_Abraxane_MAH_DHPC_final_pd_f?1389870899 (3.6.2015).
 166. FDA. MedWatch. Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension. Grudzień 2014. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm359951.htm> (16.4.2015).
 167. FDA. MedWatch, Taxol (paclitaxel) for injection. Sierpień 2010. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225965.htm> (16.4.2015).
 168. MHRA. Drug Safety Update. Abraxane (paclitaxel, formulated as albumin-bound nanoparticles): potential presence of strands in intravenous infusion bag. Luty 2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/abraxane-paclitaxel-formulated-as-albumin-bound-nanoparticles-potential-presence-of-strands-in-intravenous-infusion-bag> (16.4.2015).
 169. MHRA. Drug Analysis Prints for Paclitaxel. 01.05.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006218038721634.pdf (15.4.2015).
 170. FDA. MedWatch. Carboplatin Injection by Hospira: Recall - Visible Particulate Matter Identified. Grudzień 2012. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332358.htm> (16.4.2015).
 171. FDA. MedWatch. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Listopad 2010. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (16.4.2015).
 172. MHRA. Drug Analysis Print for Carboplatin. 16.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006216711566542.pdf (15.4.2015).
 173. FDA. MedWatch: Adcetris (brentuximab vedotin): Drug Safety Communication - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Pulmonary Toxicity. Styczeń 2012. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm287710.htm> (1.7.2015).
 174. MHRA. Drug Analysis Print for Bleomycin. 29.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006216623967250.pdf.
 175. FDA. MedWatch. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. Wrzesień 2010. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (1.7.2015).
 176. FDA. MedWatch. Platinol (cisplatin for injection, USP). Sierpień 2011. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (1.7.2015).
 177. FDA. MedWatch. CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection. Luty 2015. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm437380.htm> (1.7.2015).
 178. MHRA. Drug Analysis Print for Cisplatin. 24.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006216835592041.pdf.
 179. MHRA. Drug Analysis Print for Cyclophosphamide. 01.05.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006216930605012.pdf.
 180. FDA. MedWatch. Doxorubicin (doxorubicin hydrochloride) for injection. Wrzesień 2011. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275489.htm> (1.7.2015).
 181. FDA. MedWatch. Doxil (Doxorubicin HCL) Liposome Injection. Sierpień 2013. WebContent, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm368248.htm> (1.7.2015).
 182. MHRA. Drug Analysis Print for Doxorubicin. 29.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217065483344.pdf.

183. FDA. MedWatch. Etopophos (etoposide phosphate) powder for injection. Marzec 2011.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm250461.htm>.
184. MHRA. Drug Analysis Print for Etoposide. 31.03.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217164347109.pdf.
185. FDA. MedWatch. Ifex (ifosfamide) for Injection. Sierpień 2014.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm413425.htm>.
186. MHRA. Drug Analysis Print for Ifosfamide. 01.05.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217504989552.pdf.
187. MHRA. Drug Analysis Print for Melphalan. 18.04.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217791352019.pdf.
188. FDA. MedWatch. Mobius brand Mitosol (mitomycin for solution) Kit for Ophthalmic Use: Recall-May Not be Sterile. Październik 2013.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm335167.htm>.
189. MHRA. Drug Analysis Print for Mitomycin. 11.03.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006217880414350.pdf.
190. MHRA. Drug Analysis Print for Tamoxifen. 22.04.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006218548256309.pdf.
191. MHRA. Drug Analysis Print for Vinblastine. 2.04.2015.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006218741916976.pdf.
192. ChPL Carbomedac (karboplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAMgA2AF8ATQAtADUANwA3ADALQAYADAAMQA1ADAANQAYADUAMAawADAAMQAYADUALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
193. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADMALQAwADMALQAwADUAXwBjAGEAcgBiAG8AcABsAGEAdABpAG4AXwBhAGMAYwBvAHIAZABfAHMAcABjAF8AdgBhAHIALgAwADEANwBfAGMABABIAGEAbgAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
194. ChPL Carboplatin Actavis (karboplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADMALQAwADQALQAxADIAXwBjAGEAcgBiAG8AcABsAGEAdABpAG4AXwBhAGMAdABhAHYAaQBzAF8AYwBoAHAAbABfADEAMwAuADAAMwAuADIAMgAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
195. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). http://onkologia-online.pl/upload/1/68/Carboplatin_pfizer.pdf (15.12.2014).
196. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). <http://onkologia-online.pl/upload/1/70/Carboplatin-Ebewe.pdf> (15.12.2014).
197. ChPL Cisplatin Actavis (cisplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADQALQAwADkALQAwADIAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgBfAGEAYwB0AGEAdgBpAHMAXwBjAGgAcABsAC4AcABkAGYA> (15.12.2014).
198. ChPL Cisplatin Ebewe (cisplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADMALQAwADYALQAxADAAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgAtAGUAYgBIAHcAZQBfADAANQBfAGMAaABwAGwALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
199. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna) 0,5mg.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADEALQAwADkALQAYADkAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgBfAHQAZQB2AGEAXwAxAG0AZwBfAGkAbgBqAF8AcwBwAGMAXwBjAGwAZQBhAG4ALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
200. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna) 1mg.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAaxADEALQAwADkALQAYADkAXwBjAGkAcwBwAGwAYQB0AGkAbgBfAHQAZQB2AGEAXwAxAG0AZwBfAGkAbgBqAF8AcwBwAGMAXwBjAGwAZQBhAG4ALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
201. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIAMwA5ADgANgAtADIAMAaxADUAMAaxADIAMgAwADYAMQA5ADEAMQAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).

202. ChPL Endoxan (cyklofosfamid).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADMALQAwADMALQAYADUAXwB2ADYAXwAwADYALgAwADMALgAyADAAMQAZAF8AZQBwAGQAbwB4AGEAbgBfADUAMABfAG0AZwBfAGcAXwBzAHAAyYwBfAGMABfABIAGEAbgAuAHAAZABmAA==> (15.12.2014).
203. ChPL Adriblastina PFS (doksorubicyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADUAMQBfAE4ALQA5ADIANAAyAC0AMgAwADEANQAwADYAMQAwADAAMAAXADEAMwAzAC4AcABkAGYA> (15.12.2014).
204. ChPL Adriblastina RD (doksorubicyna) 10mg.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADUAMQBfAE4ALQA5ADAANgAtADIA> (15.12.2014).
205. ChPL Adriblastina RD (doksorubicyna) 50mg.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADUAMQBfAE4ALQA5ADAANwAtADIA> (15.12.2014).
206. ChPL Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADcALQAwADQAXwBkAG8AeABvAHIAAdQBIAgkAYwBpAG4ALQBIAF8AYwBoAHAAAbAAuAHAAZABmAA==> (15.12.2014).
207. ChPL Doxorubicin medac (doksorubicyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANAA1ADEANgAtADIAMAAXADQA> (15.12.2014).
208. ChPL Doxorubicinum Accord (doksorubicyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADUALQAYADI> (15.12.2014).
209. ChPL Etoposid Actavis (etopozyd).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADUALQAwADIALQAYADcA> (15.12.2014).
210. ChPL Etoposid-Ebewe (etopozyd). http://onkologia-online.pl/upload/1/126/Etoposid_Ebewe.pdf (15.12.2014).
211. ChPL Holoxan (ifosfamid). http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Holoxan_2_g.pdf (15.12.2014).
212. ChPL Alkeran (melfalan). http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Alkeran_2mg_tabl_powl..pdf (15.12.2014).
213. ChPL Mitomycin C Kyowa (mitomycyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADYALQAwAD> (12.12.2014).
214. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADcANAAyAF8AQgAtADIANAAwADIA> (12.12.2014).
215. ChPL Palitaxel-Ebewe (paklitaksel). <http://onkologia-online.pl/upload/1/290/PaclitaxelEbewe.PDF> (12.12.2014).
216. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADMALQAxAD> (12.12.2014).
217. ChPL Sindaxel (paklitaksel). <http://onkologia-online.pl/upload/1/326/Sindaxel.PDF> (15.12.2014).
218. ChPL Tamoxifen Ebewe (tamoksyfen).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADQALQAZADA> (15.12.2014).

219. ChPL Tamoxifen Sandoz (tamoksyfen). http://onkologia-online.pl/upload/1/343/Tamoxifen_Sandoz.pdf (15.12.2014).
220. ChPL Tamoxifen-EGIS (tamoksyfen). http://leki.urpl.gov.pl/files/TamoxifenEGIS_tabl_20mg.pdf (15.12.2014).
221. ChPL Vincristin Richter (winkrystyna). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADIALQAxADM AXwB2AGkAbgBjAHIAaQBzAHQAaQBuAF8AcgBpAGMAaAB0AGUAcgBfAGMAaABwAGwAXwBnAGUAZABIAG8AbgBfAHIAaQBjAGGAdABIAHIALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
222. ChPL Navelbine (winorelbina) kapsułka. http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf (12.12.2014).
223. EMA. Keytruda- EMA assesment report. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf.
224. MHRA. Drug Analysis Print for Vincristine. 1.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006218744223037.pdf.
225. MHRA. Drug Analysis Print for Vinorelbine. 29.04.2015. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_4006218746507430.pdf.
226. Joan Manel Gasent Blesa, Enrique Grande Pulido, Mariano Provencio Pulla, i in. Treatment options for metastatic melanoma. A systematic review. Cancer Therapy http://www.cancer-therapy.org/CT/v7/A/PDF/26_Blesa_et_al_188-199.pdf (19.1.2015).
227. Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, i in. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *The Oncologist*. 2012; 17(11):1376–1385.
228. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, i in. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet. Oncology*. 2003; 4(12):748–759.
229. EMA. Zelboraf - EMA assesment report. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf.
230. EMA. Yervoy - EMA assesment report. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf.
231. EMA. Tafinlar - EMA assesment report. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002604/WC500149673.pdf.
232. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, i in. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The Oncologist*. 2011; 16(1):5–24.
233. Hamm C, Verma S, Petrella T, i in. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34(2):145–156.
234. Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*. 1999; 22(2):145–154.
235. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, i in. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(34):5426–5434.
236. Jiang G, Li R-H, Sun C, i in. Dacarbazine Combined Targeted Therapy versus Dacarbazine Alone in Patients with Malignant Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(12):e111920.
237. Jiang G, Li R-H, Sun C, i in. Efficacy and safety between temozolomide alone and temozolomide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35(1):315–322.
238. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Research*. 2000; 10(1):81–92.
239. Lui P, Cashin R, Machado M, i in. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treatment Reviews*. 2007; 33(8):665–680.
240. Ma C, Armstrong AW. Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(5):401–408.
241. Minkis K, Garden BC, Wu S, i in. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(3):e121–128.
242. Quirt I, Verma S, Petrella T, i in. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *The Oncologist*. 2007; 12(9):1114–1123.

243. Sasse AD, Sasse EC, Clark LGO, i in. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; (1):CD005413.
244. Tan M, Quintal L. Pembrolizumab: a novel antiprogrammed death 1 (PD-1) monoclonal antibody for treatment of metastatic melanoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015.;
245. Program for pembrolizumab (MK-3475) in participants with metastatic melanoma who have failed standard of care therapy including ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02083484>.
246. RADVAX: A stratified phase I trial of pembrolizumab with hypofractionated radiotherapy in patients with advanced and metastatic cancers. NCT02303990. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02303990>.
247. A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02009449?term=NCT02009449&rank=1> (15.5.2015).
248. Treatment of advanced melanoma with MK-3475 and peginterferon. NCT02112032. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112032>.
249. Study of pembrolizumab (MK-3475) monotherapy in participants with advanced solid tumors and pembrolizumab combination therapy in participants with advanced non-small cell lung cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). NCT01840579. <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01840579>.
250. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with advanced solid tumors (MK-3475-028/KEYNOTE-28). NCT02054806. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054806>.
251. A study of 4-1BB agonist PF-05082566 plus PD-1 inhibitor MK-3475 in patients with solid tumors (B1641003/KEYNOTE-0036). NCT02179918. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179918>.
252. Study of MK-3475 (pembrolizumab) in participants with advanced melanoma (MK-3475-041). NCT02180061. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180061>.
253. Pembrolizumab and ziv-aflibercept in treating patients with advanced solid tumors. NCT02298959. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298959>.
254. A study of the safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in combination with trametinib and dabrafenib in participants with advanced melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). NCT02130466. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130466>.
255. Safety and tolerability of pembrolizumab (MK-3475) + pegylated interferon alfa-2b and pembrolizumab + ipilimumab in participants with advanced melanoma or renal cell carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089685>.
256. A phase 1/2 study exploring the safety, tolerability, and efficacy of MK-3475 in combination with INCB024360 in subjects with selected solid tumors and advanced NSCLC (INCB 24360-202 / MK-3475-037/ KEYNOTE-037). NCT02178722. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722>.
257. MK-3475 with or without talimogene laherparepvec in unresected melanoma. NCT02263508. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263508>.
258. MK-3475 in melanoma and NSCLC patients with brain metastases. NCT02085070. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070>.
259. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapy in participants with advanced melanoma (P08719/KEYNOTE-002). NCT01704287. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704287>.
260. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Urothelial Cancer, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02318771. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318771?term=NCT02318771&rank=1> (15.5.2015).
261. Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. NCT02407171. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02407171?term=NCT02407171&rank=1> (15.5.2015).
262. Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. NCT02432963. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02432963?term=NCT02432963&rank=1> (15.5.2015).
263. Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma. NCT02437136. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136?term=NCT02437136&rank=1> (15.5.2015).
264. Study to evaluate the safety and efficacy of two different dosing schedules of pembrolizumab (MK-3475) compared to ipilimumab in participants with advanced melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). NCT01866319. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319>.
265. A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. NCT02452424. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452424?term=NCT02452424&rank=1> (22.6.2015).
266. Safety Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475213?term=NCT02475213&rank=1> (22.6.2015).
267. MK-3475 with lymphodepletion, TIL and high or low dose interleukin-2 (IL-2). NCT02500576. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500576?cond=melanoma&intr=pembrolizumab&rank=14>.

268. Trial of pIL-12/MK-3475 in metastatic melanoma. NCT02493361. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493361?cond=melanoma&intr=pembrolizumab&rank=18>.
269. Phase 1b/2 trial of lenvatinib (E7080) plus pembrolizumab in subjects with selected solid tumors. NCT02501096. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02501096?cond=solid+tumors&intr=pembrolizumab&rank=11>.
270. A combination clinical study of PLX3397 and pembrolizumab to treat advanced melanoma and other solid tumors. NCT02452424. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452424?cond=solid+tumors&intr=pembrolizumab&rank=13>.
271. Hersey P, Gowrishankar K. Pembrolizumab joins the anti-PD-1 armamentarium in the treatment of melanoma. *Future Oncology (London, England)*. 2015; 11(1):133–140.
272. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clinical Therapeutics*. 2015; 37(4):764–782.
273. Manusow JS, Khoja L, Pesin N, i in. Retinal vasculitis and ocular vitreous metastasis following complete response to PD-1 inhibition in a patient with metastatic cutaneous melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2014; 2(1):41.
274. Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, i in. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(7):773–781.
275. I Vujic, M Sanlorenzo, M Vujic, i in. Pembrolizumab treatment: Cutaneous adverse events and correlation with disease progression. Abstrakt nr 194. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135:S34.
276. Bagcchi S. Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma. *The Lancet. Oncology*. 2014; 15(10):e419.
277. Baselga J, Capechi MR, Coffey DS. Pembrolizumab superior to ipilimumab in melanoma. *Cancer Discovery*. 2015; 5(6):568.
278. Burki TK. Pembrolizumab for patients with advanced melanoma. *The Lancet. Oncology*. 2015.;
279. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, i in. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015; 172(2):195–204.
280. Carra T, Gaudy C, Albarel F, i in. Ipilimumab-induced hypophysitis in melanoma patients. ASCO Annual Meeting Abstracts. Abstrakt nr 8568. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30(15.):
281. Crosby T, Fish R, Coles B, i in. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; (2):CD001215.
282. Culos KA, Cuellar S. Novel targets in the treatment of advanced melanoma: new first-line treatment options. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2013; 47(4):519–526.
283. Culver ME, Gatesman ML, Mancl EE, i in. Ipilimumab: a novel treatment for metastatic melanoma. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(4):510–519.
284. Feng Y, Godfrey C, Chu HM, i in. Characterization of ipilimumab exposure-efficacy/safety response relationships in subjects with previously treated or untreated advanced melanoma. Abstrakt 8541. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30(15.):
285. Heikal Y, Kester M, Savage S. Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(11):1399–1405.
286. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Research*. 2001; 11(1):75–81.
287. Kaufman S, Carey RW, Cosimi AB, i in. Randomized trial of adjuvant therapy for high risk” primary malignant melanoma. Abstrakt 271. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1978; 19.:
288. Kim G, McKee AE, Ning Y-M, i in. FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2014; 20(19):4994–5000.
289. Kotapati S, Lorigan P, Verduyn C. Overall survival (OS) in treatment (tmt) naive patients with unresectable stage III/IV (USIII/IV) melanoma: A systematic literature review and network meta-analysis (NMA). Abstrakt e19010. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15.):
290. Kuhbock J, Pehamberger H, Mach K, i in. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Wien Klin Wochenschr*. 1978; 90(24):856–858.
291. Luke JJ, Rubinstein LV, Smith GL, i in. Similar efficacy for phase I trials in comparison with DTIC for advanced malignant melanoma: an analysis of melanoma outcomes in CTEP-sponsored phase I trials 1995-2011. *Melanoma Research*. 2013; 23(2):152–158.
292. Lutzky J, Wolchok J, Hamid O, i in. Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15.):

293. Mulder NH, van der Graaf WT, Willemse PH, i in. Dacarbazine (DTIC)-based chemotherapy or chemioimmunotherapy of patients with disseminated malignant melanoma. *British Journal of Cancer*. 1994; 70(4):681–683.
294. O'Day S, Weber J, Lebbe C, i in. Effect of ipilimumab treatment on 18-month survival: Update of patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *ASCO Meeting Abstracts*. 2009; 27(15S):9033.
295. Srivastava K, Pathak P, Amonkar M. Systematic review and indirect treatment comparison (ITC) of dabrafenib (Dab) and trametinib (Tram) versus first-line (1L) treatments for metastatic melanoma (MM). *Journal of clinical oncology*. 2013; 31(15.):
296. Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Research*. 2013.;
297. Thompson JA, Hamid O, Minor D, i in. Ipilimumab in treatment-naive and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*. 2012; 35(1):73–77.
298. Trinh VA, Hagen B. Ipilimumab for advanced melanoma: a pharmacologic perspective. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2013; 19(3):195–201.
299. Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab, in the treatment of melanoma. *Cancer Management and Research*. 2012; 4:1–8.
300. Carter RD, Kremenz ET, Hill GJ, i in. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treatment Reports*. 1976; 60(5):601–609.
301. Carvayal R, Sosman JA, Quevedo F. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM). Abstrakt 9003. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(18.):
302. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo J, i in. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(23):2397–2405.
303. Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, i in. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Research*. 2001; 11(2):189–196.
304. Clunie GJ, Gough IR, Dury M, i in. A trial of imidazole carboxamide and corynebacterium parvum in disseminated melanoma: clinical and immunologic results. *Cancer*. 1980; 46(3):475–479.
305. Eyre HJ, Eltringham JR, Quagliana JM, i in. Malignant glioma: A randomized trial of radiotherapy plus bcnu, procarbazine, or DTIC. A swog study. Abstrakt 701. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1982; 1:180.
306. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, i in. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(2):107–114.
307. Grippo JF, Zhang W, Heinzmann D, i in. A phase I, randomized, open-label study of the multiple-dose pharmacokinetics of vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014; 73(1):103–111.
308. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, i in. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2011; 9:204.
309. Hodi F, Baudalet C, Chen AC, i in. An open-label, randomized, phase II study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) given sequentially with ipilimumab in patients (pts) with advanced or metastatic melanoma (MEL). Abstrakt TPS9107. *Journal of Clinical Oncology*. 2013.;
310. Jackson J, Whitney G, Hamid O, i in. No apparent association between tumour response to ipilimumab and BRAF V600E mutation status of melanoma tumours. Abstrakt nr 215. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011; 7:121.
311. Marshall E, Coupland S, Corrie P, i in. A randomized phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma. Abstrakt 8605. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15.):
312. Robert C, Flaherty KT, Hersey P, i in. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib (T), a potent and selective MEK inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAFV600/k mutant advanced or metastatic melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts*. 2012; 30(18_suppl):LBA8509.
313. Robinson DW, Cormier JN, Zhao N, i in. Health-related quality of life among patients with metastatic melanoma: results from an international phase 2 multicenter study. *Melanoma Research*. 2012; 22(1):54–62.
314. Ron I, Berman D, Siegel J, i in. Efficacy and safety of patients with advanced melanoma treated with ipilimumab with or without the addition of prophylactic budesonide. Abstrakt nr 783P. *Annals of Oncology*. 2008; 19(Suppl.8):viii243.

315. Sacco JJ, Nathan PD, Danson S, i in. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. Abstrakt 9031. *Journal of clinical oncology*. 2013; 31(15.):
316. Saxman S, Meyers ML, Chapman PB. A phase III multicenter randomized trial of DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen versus DTIC alone in patients with metastatic melanoma. Abstrakt 2068. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 199;n.e. 18:536a.
317. Schadendorf D, Ascierto P, Dummer R, i in. A Phase 3 trial of binimetinib (MEK162) versus dacarbazine in patients with advanced nras-mutant melanoma who are untreated or have progressed on or after immunotherapy. *Pigm Cell Melanoma Res*. 2014; 27(6):1226.
318. Thompson D, Adena M, McLeod GR. Interferon alpha-2a does not improve response or survival when added to Dacarbazine in metastatic melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial QMP8704 Abstrakt 1177. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1992; 11:343.
319. Weber J., Berman D, Siegel J, i in. Clinical activity of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. Abstrakt 786. *Annals of Oncology*. 2008; 19(Suppl.8):viii244.
320. Weber JS, Amin A, Minor D, i in. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Research*. 2011; 21(6):530–534.
321. Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, i in. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *British Journal of Cancer*. 2011; 104(12):1816–1821.
322. Vuoristo MH-K, Hanka-Kempinnen M, Parvinen L, i in. Randomised trial of dacarbazine versus BOLD chemotherapy combined with natural or recombinant alfa-interferon in patients with advanced melanoma. Abstrakt 838. *Ejc Supplements - EJC SUPPL*. 2003; 1(5):252.
323. Aamdal S, Avril F, Grob JJ. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus decarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. Abstrakt 1361. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21(Pt-1):341a.
324. Agarwala S, Whiting S, Binder G, i in. Efficacy and cost of nab-paclitaxel (nab-P) in metastatic melanoma (mM). Abstrakt e20033. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
325. Ascierto P, McArthur G, Dreno B, i in. coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation–positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *Journal of translational medicine*. 2015; 13(Suppl.1):1–2.
326. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, i in. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(6):1118–1125.
327. Babovic N, Matkovic S, Ursulovic T, i in. Randomized phase II study of dacarbazine (DTIC) with or without carboplatin (CBDCA) in patients with stage IV cutaneous melanoma. Abstrakt 774PD. *Annals of Oncology*. 19(S8):viii241.
328. Bajetta E, Zampino MG, Leo AD, i in. A phase III study with dacarbazine (DTIC) +/-r-interferon alpha-2A (r-IFN) at different doses in advanced melanoma. Abstrakt 612. *Annals of Oncology*. 1992;159.
329. Bajetta E, Di Leo A, Zampino MG, i in. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994; 12(4):806–811.
330. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, i in. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(29):4738–4745.
331. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, i in. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(4):787–793.
332. Bedikian AY, Lebbe C, Robert C, i in. Survival in a phase III, randomized, double-blind study of dacarbazine with or without oblimersen (Bcl-2 antisense) in patients with advanced melanoma and low-normal serum lactate dehydrogenase (LDH; AGENDA). Abstrakt 8531. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15.):
333. Bedikian AY, Garbe C, Conry R, i in. Dacarbazine with or without oblimersen (a Bcl-2 antisense oligonucleotide) in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma and low-normal serum lactate dehydrogenase: «The AGENDA trial». *Melanoma Research*. 2014; 24(3):237–243.
334. Bellett RE, Mastrangelo MJ, Laucius JF, i in. Randomized prospective trial of DTIC (NSC-45388) alone versus BCNU (NSC-409962) plus vincristine (NSC-67574) in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer Treatment Reports*. 1976; 60(5):595–600.
335. AACR. Improved survival ends nivolumab trial early. *Cancer Discov*. 2014; 4(9):970–980.
336. Buzaid AC, Legha S, Winn R. Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) vs dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a Phase III cancer community oncology program (CCOP) trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1993; 12:398.
337. Calvo E, Becerra C, Maio M, i in. A Phase Ib/II study of lenvatinib (E7080), a VEGFR and FGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in combination with dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line therapy in

- patients with stage IV melanoma: Phase Ib safety and efficacy results. Abstrakt P43. *Pigm Cell Melanoma Res.* 2011; 24(5.):
338. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, i in. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999; 17(9):2745–2751.
 339. Chauvergne J, Bui NB, Cappelaere P, i in. [Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone]. *La Semaine Des Hôpitaux: Organe Fondé Par l'Association D'enseignement Médical Des Hôpitaux De Paris.* 1982; 58(46):2697–2701.
 340. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, De Salvo GL, i in. Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2003; 39(11):1577–1585.
 341. Coates A, Thomson D, McLeod GR, i in. Prognostic value of quality of life scores in a trial of chemotherapy with or without interferon in patients with metastatic malignant melanoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 1993; 29A(12):1731–1734.
 342. Cocconi G, Bella M, Calabresi F. DTIC vs DTIC plus tamoxifen in metastatic melanoma: A prospective randomized trial. *Tumori.* 1989; 75:10.
 343. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, i in. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *The New England Journal of Medicine.* 1992; 327(8):516–523.
 344. Comella G, Maiorino L, Filippelli G, i in. Fotemustine (FM) and dacarbazine (DTIC) versus DTIC {+/-} interferon {alpha} in advanced malignant melanoma: A phase III study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). *ASCO Meeting Abstracts.* 2006; 24(18_suppl):LBA18000.
 345. Costanza ME, Nathanson L, Costello WG, i in. Results of a randomized study comparing DTIC with TIC mustard in malignant melanoma. *Cancer.* 1976; 37(4):1654–1659.
 346. Costanza ME, Nathanson L, Schoenfeld D, i in. Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma. *Cancer.* 1977; 40(3):1010–1015.
 347. Collichio FA, Milhem M, Andtbacka RH, i in. A phase 1b/2 multicenter, open-label trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) versus ipi alone in previously untreated, unresected, stage IIIB-IV melanoma. *Pigm Cell Melanoma Res.* 2014; 25(6):iv391–iv392.
 348. Cui C, Mao L, Chi Z, i in. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy.* 2013; 21(7):1456–1463.
 349. Daponte A, Signoriello S, Maiorino L, i in. Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon- α in advanced malignant melanoma. *Journal of Translational Medicine.* 2013; 11:38.
 350. Del Vecchio M, Hersh E, Brown M. An analysis of peripheral neuropathy in a phase III trial of nab-paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. Abstrakt P-101. *Journal of the German Society of Dermatology.* 2013; 11(Suppl. 7):56.
 351. Del Vecchio M, Hersh E, Brown M. A phase III trial of nab-paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic melanoma: Analysis of peripheral neuropathy. Abstrakt e20025. *Journal of Clinical Oncology.* 2013; (31.):
 352. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, i in. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research.* 2007; 13(22 Pt 1):6681–6688.
 353. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1991; 9(8):1403–1408.
 354. Falkson CI. Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Medical Oncology (Northwood, London, England).* 1995; 12(1):35–40.
 355. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood J. A randomized phase III trial of dacarbazine (DTIC) versus DTIC + interferon alfa-2b (IFN) versus DTIC + tamoxifen (TMX) versus DTIC + IFN + TMX in metastatic malignant melanoma: an ECOG trial. Abstrakt 1350. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 1996; 15:435.
 356. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, i in. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1998; 16(5):1743–1751.
 357. Flaherty K, Arenberger P, Ascierto P, i in. NEMO: A phase 3 trial of binimetinib (MEK162) versus dacarbazine in patients with untreated or progressed after first-line immunotherapy unresectable or metastatic NRAS-mutant cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32(15s):TPS9102.
 358. Galvez C, Bonamassa M. Advanced malignant melanoma: DTIC plus rINF-alfa-2b vs. DTIC alone. Abstrakt 932. *European journal of cancer.* 1991; (27):155.

359. Gough IR, Bolton PM, Clunie GJ, i in. Chemoimmunotherapy in disseminated melanoma and colorectal carcinoma. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1978; 48(3):296–300.
360. Grob JJ, Hersh E, Del Vecchio M. Effect of BRAF mutation status on efficacy of NAB-paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma treated in a phase III trial. *J German Soc Dermatol*. 2004; 11:56.
361. Guo J, Cui C., Kangsheng G, i in. Randomized, double-blind, and multicenter phase II trial of rh-endostatin plus dacarbazine versus dacarbazine alone as first-line therapy for the patients with advanced melanoma. Abstrakt 8554. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15.):
362. Hauschild A, Avril MF, Aamdal S, i in. Fotemustine (F) versus Dacarbazine (DTIC) as first line treatment in disseminated malignant melanoma (MM) with or without brain metastases (BM): A randomized phase III trial. Abstrakt 5780. *Annals of oncology*. 2002; 13:157.
363. Hersh E, Millward M, Elias I, i in. An open-label, multicenter, phase III trial of nab-paclitaxel (NP) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients (PTs) with metastatic malignant melanoma (MMM). Abstrakt TPS314. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15.):
364. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, i in. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). *Pigm Cell Melanoma Res*. 2012; 25(6):863.
365. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M., i in. Final overall survival from a phase 3 trial of nab-paclitaxel versus dacarbazine (DTIC) in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. Abstrakt 9045. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15.):
366. Hill GJ, Metter GE, Kremenz ET, i in. DTIC and combination therapy for melanoma. II. Escalating schedules of DTIC with BCNU, CCNU, and vincristine. *Cancer Treatment Reports*. 1979; 63(11-12):1989–1992.
367. Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18(7):1474–1480.
368. Hoos A, Chasalow SD, Parker SM. Ipilimumab 10 mg/kg induction dosing promotes T-CELL activation in patients with advanced melanoma. *Annals of oncology*. 19(Suppl.8):244.
369. Kefford R., Hersey P, Clingan P, i in. A randomised, controlled study to evaluate the effect of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma being treated with dacarbazine. Abstrakt 775. *Annals of Oncology*. 2008; 19(S8):viii241.
370. Kefford RF, Clingan PR, Brady B, i in. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. *Molecular Cancer*. 2010; 9:69.
371. Kefford R, Hersh E, Del Vecchio M. A phase III trial of NAB-paclitaxel (NAB-P) vs dacarbazine (DTIC) in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma: Analysis by age. Abstrakt P-100. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2013; 11:55–56.
372. Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer Investigation*. 2003; 21(6):821–829.
373. Kirkwood JM, Bedikian AY, Millward MJ, i in. Long-term survival results of a randomized multinational phase 3 trial of dacarbazine (DTIC) with or without Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) in patients (pts) with advanced malignant melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts*. 2005; 23(16_suppl):7506.
374. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, i in. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(20):1867–1876.
375. Lebbe C, Grob JJ, Bedikian AY, i in. Relation between baseline LDH and tumor burden in advanced melanoma in two phase III trials of oblimersen-dacarbazine (OBL-DTIC) versus DTIC. Abstrakt 8557. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15.):
376. Lopez M, Perno CF, Di Lauro L, i in. Controlled study of DTIC versus DTIC plus epirubicin in metastatic malignant melanoma. *Investigational New Drugs*. 1984; 2(3):319–322.
377. Loquai C, Pavlick A, Lawson D, i in. Randomized phase II study of the safety and efficacy of a human anti-v integrin monoclonal antibody (CNT0 95) alone and in combination with dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma: 12-month results. Abstrakt 9029. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27(15.):
378. Luikart SD, Kirkwood J. A comparison of vinblastine/bleomycin/cis-platin with dacarbazine in metastatic melanoma. Abstrakt 684. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1982; 1:176.
379. Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984; 2(3):164–168.
380. Maio M, Lebbe C, Chiarion-Sileni V, i in. Long-term survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10mg/kg: Ongoing analyses from completed Phase II trials. Abstrakt nr 9307. *European Journal of Cancer*. 2009; 7(2-3):578.

381. Maio M, Hassel JC, Del Vecchio M, i in. Lenvatinib combined with dacarbazine versus dacarbazine alone as first-line treatment in patients with stage IV melanoma. Abstrakt 9027. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
382. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, i in. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(13):2178–2185.
383. Middleton M, Gore W, Tilgen W. A randomized, phase III study of temozolomide (TMZ) versus dacarbazine (DTIC) in the treatment of patients with advanced, metastatic melanoma. Abstrakt 2069. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1999; 18:536a.
384. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, i in. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18(1):158–166.
385. Middleton M, Hauschild A, Thomson D, i in. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007; 18(10):1691–1697.
386. Middleton MR, Dummer R, Gutzmer R, i in. Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus dacarbazine (DTIC) versus placebo (PBO) plus DTIC as first-line treatment for advanced BRAF-mutant cutaneous or unknown primary melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013; 31(15_suppl):9004.
387. Millward MJ, Bedikian AY, Conry RM, i in. Randomized multinational phase 3 trial of dacarbazine (DTIC) with or without Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) in patients (pts) with advanced malignant melanoma (MM): Analysis of long-term survival. *ASCO Meeting Abstracts*. 2004; 22(14_suppl):7505.
388. Moon JH, Gailani S, Cooper MR, i in. Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer*. 1975; 35(2):368–371.
389. O'Day S, Pavlick A, Loquai C, i in. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *British Journal of Cancer*. 2011; 105(3):346–352.
390. Patel PM, Suci S, Mortier L. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage iv malignant melanoma: Final results of the randomised phase III study. Abstrakt LBA8. *Annals of oncology*. 2008; 19(S8):viii3.
391. Patel PM, Suci S, Mortier L, i in. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2011; 47(10):1476–1483.
392. Petrella TM, Mihalcioiu CL, McWhirter E, i in. Final efficacy results of NCIC CTG IND.202: A randomized phase II study of recombinant interleukin-21 (rIL21) in patients with recurrent or metastatic melanoma (MM). Abstrakt 9032. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
393. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, i in. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(21):2006–2017.
394. Ramseur WL, Richards F, Rhyne L, i in. Chemoimmunotherapy for disseminated malignant melanoma: a prospective randomized study. Abstract 359. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1978; 19.:
395. Ribas A, Hauschild A, Kefford R, i in. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008; 26(15_suppl):LBA9011.
396. Ribas A, Pavlov D, Marshall MA. Final efficacy results of A3671009, a phase 3 study of tremelimumab versus chemotherapy (dacarbazine or temozolomide) in first line patients with unresectable melanoma. *Journal of immunotherapy*. 2011; 34(2):225.
397. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, i in. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(5):616–622.
398. Richards J, Thompson J, Atkins MB, i in. A controlled randomized phase III trial comparing the response to dacarbazine with and without Allovectin-7. Abstrakt 1380. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21(Pt-1):346a.
399. Ridolfi R, Berman D, Siegel J, i in. Efficacy and safety of treatment-naive and previously treated patients with advanced melanoma receiving ipilimumab. Abstrakt 778PD. *Annals of Oncology*. 2008; 19(S8):viii242.
400. Riker AI, Rossi GR, Vahanian N, i in. NLG-0304: A phase 2B study of ipilimumab with or without dorgenmeltuceL (HyperAcute-Melanoma) immunotherapy for patients with stage IV melanoma. Abstrakt 9115. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15):121.
401. Ringborg U, Rudenstam CM, Hansson J, i in. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy*. 1989; 6(4):285–289.

402. Robert C, Hersh E, Del Vecchio M, i in. A phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma: Analysis of patient (pt) characteristics and treatment patterns by region. Abstrakt 3743. *European journal of cancer*. 2013; 49:S869–S870.
403. Robert C, Dummer R, Gutzmer R, i in. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *The Lancet. Oncology*. 2013; 14(8):733–740.
404. Robert C, Ascierto P, Maio M. A phase III, randomized, double-blind study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus dacarbazine in patients (pts) with previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (MEL). Abstrakt 9106. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
405. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, i in. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(1):30–39.
406. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, i in. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(4):563–570.
407. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, i in. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25(3):700–706.
408. Sertoli MR, Queirolo P, Bajetta E, i in. Dacarbazine with or without recombinant interferon alpha-2a at different dosages in the treatment of stage IV melanoma patients. Preliminary results of a randomized trial. Abstrakt 1185. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1992; 11:345.
409. Testori A, Richards J, Whitman E, i in. Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(6):955–962.
410. Testori A, Hersh EM, Del Vecchio M, i in. A phase III trial of nab-paclitaxel vs dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma: Analysis of patients with M1c stage disease. abstrakt 3737. *European journal of cancer*. 2013; 49:867.
411. Veronesi U, Aubert C, Bajetta E. Controlled study with imidazole carboxamide (DTIC), DTIC + bacillus Calmette-Guerin (BCG), and DTIC + corynebacterium parvum in advanced malignant melanoma. *W.H.O. Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma: Tumori*. 1984; 70(1):41–48.
412. Wang HL, Tsuchihashi Z, Targan SR, i in. Ipilimumab-Related Colitis in Patients with Advanced Melanoma Receiving Ipilimumab Therapy: Histopathologic and Serologic Characterization. Abstrakt nr 79. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):A–14.
413. Weber J, Thompson JA, Hamid O, i in. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(17):5591–5598.
414. Weber JS, Zarour H, Redman B, i in. Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma. *Cancer*. 2009; 115(17):3944–3954.
415. Young AM, Marsden J, Goodman A, i in. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2001; 13(6):458–465.
416. Weber J, Hamid O, Wolchok J. Assessment of pharmacokinetic interaction between ipilimumab and chemotherapy in a randomized study. *Annals of oncology*. 2010; 21:viii403.
417. Weber J, Hamid O, Amin A, i in. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. *Cancer Immunity*. 2013; 13:7.
418. Middleton M. Erratum: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of clinical oncology*. 2000; 18(11):2351–2352.
419. Sertoli MR, Queirolo P, Bajetta E. Erratum: Multi-institutional phase II randomized trial of integrated therapy with cisplatin, dacarbazine, vindesine, subcutaneous interleukin-2, interferon alpha2a and tamoxifen in metastatic melanoma. BREMIM (Biological Response Modifiers in Melanoma). *Melanoma Research*. 2007; 17(5):340.

19. SPIS TABEL

Tabela 1.	Epidemiologia czerniaka na świecie (Globocan 2012) [9]	15
Tabela 2.	Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na czerniaka złośliwego skóry (C43) w Polsce w roku 2012 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [9, 10].....	17
Tabela 3.	Kategorie systemu TNM do oceny stopnia zaawansowania czerniaka według TNM AJCC [6].....	21
Tabela 4.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka według TNM AJCC [6].....	22
Tabela 5.	Opis kryteriów oceny stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [20, 21, 23].....	26
Tabela 6.	Charakterystyka przeglądu oceniającego zastosowanie PFS jako surogat w badaniach nad czerniakiem.....	29
Tabela 7.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka w III–IV stadium.....	30
Tabela 8.	Leczenie systemowe zalecane przez NCCN u pacjentów z czerniakiem w stadium uogólnionym lub nieoperacyjnym [44].....	36
Tabela 9.	Leki refundowane we wskazaniu czerniak (C 43) [49].....	40
Tabela 10.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii zaawansowanego czerniaka	43
Tabela 11.	Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	44
Tabela 12.	Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł]	45
Tabela 13.	Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych terapii zaawansowanego czerniaka	45
Tabela 14.	Najczęściej stosowane schematy CTH w leczeniu czerniaka zaawansowanego – opinia ekspertów (Ługowska 2012) [11]	47
Tabela 15.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji (PEMBR).....	51
Tabela 16.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu [84].....	54
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu [86].....	56
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wemurafenibu [81].....	58
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dabrafenibu w monoterapii [50].....	60
Tabela 20.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dakarbazyny [80].....	62
Tabela 21.	Preparaty dakarbazyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]	63
Tabela 22.	Leki cytostatyczne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak (C 43) [49].....	65
Tabela 23.	Badania dla PEMBR włączone do analizy klinicznej	79
Tabela 24.	Badania dla komparatorów włączone do analizy klinicznej	80
Tabela 25.	Schematy terapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego	89
Tabela 26.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej	92
Tabela 27.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej	94
Tabela 28.	Zestawienie porównań włączonych do podstawowej analizy klinicznej.....	95
Tabela 29.	Dawki w schematach terapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	96
Tabela 30.	Zestawienie punktów końcowych dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	97
Tabela 31.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT	100
Tabela 32.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT	100

Tabela 33.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT.....	100
Tabela 34.	Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT.....	101
Tabela 35.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji ITT.....	101
Tabela 36.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT.....	102
Tabela 37.	PFS oraz OS w porównaniu PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI wg podgrup (KEYNOTE-006).....	103
Tabela 38.	Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI.....	104
Tabela 39.	Przerwanie terapii dla porównania między PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI w populacji ITT.....	104
Tabela 40.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI.....	106
Tabela 41.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI.....	106
Tabela 42.	Poszczególne zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane z istotnymi statystycznie różnicami dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI.....	107
	108
Tabela 44.	Analiza bezpieczeństwa oraz przerwanie terapii (nb/Nb (%)) dla porównania PEMBR vs DAB, DTIC oraz WEM.....	109
Tabela 45.	Najczęstsze AE (10 typów zdarzeń) oraz SAE (4 typy zdarzeń) dla porównania PEMBR vs DAB, PEMBR vs DTIC oraz PEMBR vs WEM.....	110
Tabela 46.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	113
Tabela 47.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	114
Tabela 48.	Odsetki pacjentów z progresją lub u których nastąpił zgon dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	115
	115
	116
Tabela 51.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji ITT.....	116
Tabela 52.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	118
Tabela 53.	Zmiana jakości życia w skali EORTC QLC-C30 pomiędzy punktem początkowym (<i>baseline</i>) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji FAS.....	118
Tabela 54.	Zmiana jakości życia skali EORTC QLC-C30 pomiędzy punktem początkowym (<i>baseline</i>) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji FAS.....	118
	119
Tabela 56.	PFS w porównaniu PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH wg podgrup (KEYNOTE-002).....	120
Tabela 57.	Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	120
Tabela 58.	Przerwanie terapii dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji ITT.....	121
Tabela 59.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji APaT.....	122
Tabela 60.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH dla populacji APaT.....	123
	124
Tabela 62.	Obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby oraz przeżycie wolne od progresji dla dawek PEMBR 2 mg oraz 10 mg (ocena niezależnej centralnej komisji wg RECIST) dla badania KEYNOTE-001.....	125





Tabela 63.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji ITT	126
	126
Tabela 65.	Szacowana różnica w między odsetkiem pacjentów z obiektywną odpowiedzią (ORR) na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji ITT	126
Tabela 66.	Zmiana LSM dla jakości życia w skali EORTC QLC-C30 pomiędzy punktem początkowym (<i>baseline</i>) a 12. tyg. dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W w populacji FAS	126
	127
Tabela 68.	Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, wemurafenibu, ipilimumabu, dabrafenibu i dakarbazyny, a także objętych analizą dodatkową bleomycyny, karboplatyny, cisplatyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, etopozydu, ifosfamidu, interferonu alfa-2b, melfalanu, mitomycyny, paklitakselu, tamoksifenu, winblastyny, winkrystyny oraz winorelbiny	138
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	149
	175
	175
	177
	178
	179
	180
	181
Tabela 77.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	181
Tabela 78.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	182
	209
	209
	210
Tabela 82.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT	211
Tabela 83.	Zdarzenia niepożądane w stopniach 3.–5. uznane za związane z leczeniem raportowane u pacjentów danych grup dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT	212
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT	212
Tabela 85.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w stopniach 3.–5. dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT	212
	213
	214
	214
	214
	214
Tabela 90.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH w populacji APaT	215
	215

	217
Tabela 93.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w stopniu 1.–2./3./4. raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów danych grup dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. vs CTH dla populacji APaT	218
Tabela 94.	Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu dla porównania dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. vs CTH	220
	221
	222
	222
	223
	224
	225
Tabela 101.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)	225
Tabela 102.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 24 tyg. wg kryteriów RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N).....	226
Tabela 103.	Przeżycie całkowite wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N).....	226
Tabela 104.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu (OS) w 12 mies. wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)	226
Tabela 105.	Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, odpowiedzią całkowitą oraz kontrolą choroby (DCR) wg kryteriów RECIST oraz irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)	226
Tabela 106.	Długość odpowiedzi na leczenie wg oceny RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)	227
Tabela 107.	Przeżycie wolne od progresji dla populacji APaT wg kryteriów RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)	227
Tabela 108.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 24 tyg. dla populacji APaT wg kryteriów RECIST 1.1 lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)	227
Tabela 109.	Przeżycie całkowite wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R).....	227
Tabela 110.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu (OS) w 12 mies. wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)	228
Tabela 111.	Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie dla populacji FAS wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R).....	228
Tabela 112.	Długość odpowiedzi na leczenie wg oceny RECIST lub irRC dla populacji APaT dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)	228
Tabela 113.	Ekspozycja na leczenie pacjentów leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	229
Tabela 114.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	229
Tabela 115.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	231
Tabela 116.	Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu (<i>immune-related</i>) raportowane u $>0\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	231
Tabela 117.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania raportowane u $>0\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	233
Tabela 118.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001	234


Tabela 119. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001.....	235
Tabela 120. Przeżycie całkowite (OS) dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC.....	235
Tabela 121. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC oraz DAB vs DTIC.....	235
Tabela 122. Całkowita odpowiedź (CR) na leczenie dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC, DAB vs DTIC oraz IPI vs IPI + DTIC	236
Tabela 123. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC, DAB vs DTIC oraz IPI vs IPI + DTIC	236
Tabela 124. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT	236
Tabela 125. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT	237
Tabela 126. Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT	237
Tabela 127. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT.....	238
Tabela 128. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT.....	239
Tabela 129. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme” ^a	241
Tabela 130. Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	245
Tabela 131. Zestawienie badań w toku dotyczących pembrolizumabu w terapii czerniaka	251
Tabela 132. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	256
Tabela 133. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie do porównania pośredniego)	256

20. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunki

Rysunek 1. Wskaźniki zachorowań i umieralności na czerniaka skóry w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (IARC) [9].....	16
Rysunek 2. Zachorowania i zgony z powodu czerniaka złośliwego skóry (C43) w zależności od wieku w Polsce w roku 2012, (Krajowy Rejestr Nowotworów) [10].....	17
Rysunek 3. Obraz kliniczny czerniaków wczesnych – system ABCD(E) [6, 14].....	19
Rysunek 4. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem czerniaka [4].....	23
Rysunek 5. Odsetki przeżyć w zależności od lokalizacji przerzutów odległych [18].....	24
Rysunek 6. Wskaźniki 1-letnich i 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u chorych na czerniaka skóry [19].....	24
Rysunek 7. Leczenie chemioterapeutyczne zaawansowanego czerniaka w opinii ekspertów (Ługowska 2012) [11].....	46
Rysunek 8. Dostępne badania kliniczne dla PEMBR	48
	76
	76
	77
	77
Rysunek 13. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [101]	78
Rysunek 14. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [101]	80
Rysunek 15. Schemat badania KEYNOTE-001	82
Rysunek 16. Schemat możliwych połączeń i porównań dla badań włączonych do analizy klinicznej	95

Wykresy

	111
	111
	111
	111
	112
	112
	112
	112

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Tabela 78.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

21.3. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej

21.3.1. Badania dla interwencji (porównania bezpośrednie)

21.3.1.1. PEMBR vs IPI (KEYNOTE-006), I oraz II linia leczenia, pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem

Robert 2015 (KEYNOTE-006)
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (w toku)</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR (MK-3475) i IPI u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym, postępującym czerniakiem oraz znanym statusie mutacji BRAF.</p> <p>Do tej pory przeprowadzono dwie analizy pośrednie, dla których dane zbierano odpowiednio do dnia 3 września 2015 oraz do 3 marca 2015 roku.</p> <p>Po analizie wyników drugiej analizy pośredniej komitet ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa rekomendował aby wyniki badania były odtajnione i aby chorzy z progresją grupy IPI mogli stosować PEMBR. Ponadto badanie zostało zatrzymane odnośnie do skuteczności, przy kontynuacji oceny dla bezpieczeństwa i przeżycia.</p> <p>Finalna analiza została zaplanowana po zanotowaniu 435 zgonów we wszystkich grupach badania, lub gdy wszyscy pacjenci będą obserwowani (<i>follow-up</i>) przez przynajmniej 21 mies.</p> <p>Wszystkie poniżej przedstawione dane pochodzą z pierwszej analizy pośredniej, z wyjątkiem danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), które opracowano na podstawie drugiej analizy pośredniej.</p>
Kryteria włączenia
<p>1) potwierdzony histologicznie nieoperacyjny (stadium III) lub przerzutowy (stadium IV) czerniak, niekwalifikujący się do przeprowadzenia terapii zlokalizowanej, z wyłączeniem zdiagnozowanego czerniaka łożyska lub gałki ocznej; 2) nie więcej niż jedna antynowotworowa terapia systemowa w historii leczenia; 3) wiek ≥ 18 lat; 4) znany status mutacji BRAF V600;</p>

Robert 2015 (KEYNOTE-006)

5) uprzednie leczenie inh bitorami BRAF nie było wymagane u pacjentów z mutacją BRAF o normalnym poziomie LDH, brakiem znaczących objawów związanych z nowotworem lub gwałtownej progresji choroby; 4) stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) wyniki badań laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\,500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, Hb $\geq 9\text{ g/dl}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/l}$; kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ -krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$ -krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej \leq ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu $> 1,5$ ULN; stężenie AST i ALT $\leq 2,5$ -krotnej wartości ULN lub ≤ 5 -krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN (tylko w przypadku braku stosowania antykoagulantów), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN (tylko w przypadku braku stosowania antykoagulantów); 6) pobranie biopsji tkanki guza (fragment tkanki nie mógł być poddany wcześniej naświetlaniu); 7) negatywny wynik testu ciążowego (surowica lub mocz) przeprowadzony przed przyjęciem pierwszej dawki leku, 8) kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet niemiesiączkujących od > 2 lat, po histerektomii/ wycięciu jajników, lub chirurgicznie wysterylizowanych), stosujące 2 skuteczne metody antykoncepcji (2 metody mechaniczne lub 1 hormonalną i 1 mechaniczną) lub wstrzymujące się od aktywności heteroseksualnej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 9) mężczyźni stosujący skuteczne metody antykoncepcji w okresie od przyjęcia pierwszej dawki do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego

Kryteria wykluczenia

1) uprzednia terapia IPI lub jakimkolwiek innym lekiem anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2; 2) pacjenci poddani CTH, RT lub biologicznej terapii nowotworów w okresie 4 tyg. przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego lub pacjenci, którzy w okresie 4 tyg. nie osiągnęli poprawy lub ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z uprzednią terapią do stopnia ≤ 1 w skali CTCAE); 3) uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym preparat leczniczy lub technologię medyczną w okresie 30 dni przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; 4) konieczność przeprowadzenia innej systemowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej w okresie trwania badania klinicznego; 5) systemowa steroidoterapia lub jakakolwiek inne leczenie immunosupresyjne w okresie 1 tyg. przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; 6) choroba nowotworowa w okresie 5 lat przed planowanym przyjęciem leku badanego z wyłączeniem nowotworu poddawanego leczeniu w ramach badania klinicznego oraz nowotworów poddanych skutecznej i całkowitej resekcji: rak płaskonabłonkowy skóry (I lub II stadium), rak szyjki macicy *in situ*, rak piersi, inne zmiany rakowe *in situ*; Krótsze okresy czasu (< 5 lat) mogą być brane pod uwagę po konsultacji ze Sponsorem badania; 7) obecność przerzutów do CNS i/lub nowotworowego zapalenia opon mózgowych, z wyjątkiem sytuacji, gdy i) uprzednio leczone przerzuty do mózgu są nieaktywne (potwierdzone obrazowaniem CT lub MRI w obrębie 4 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego); ii) brak nowych przerzutów lub powiększenia uprzednio wykrytych lubi ii) pacjent nie przyjmuje jest poddany systemowej steroidoterapii od co najmniej od dwóch tygodni przed planowanym przyjęciem leku badanego; 8) ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie innym przeciwciałem monoklonalnym; 9) występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna lub inna choroba wymagająca systemowej terapii steroidami lub lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem bielactwa nabytego oraz wyleczonej astmy lub atopii wieku dziecięcego. Pacjenci, którzy wymagają okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela lub lokalnych zastrzyków steroidowych nie będą wykluczeni z badania. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy, w stanie stabilnym na hormonalnej terapii zastępczej również nie będą wykluczeni z udziału w badaniu; 10) trwająca infekcja, wymagająca terapii systemowej; 11) infekcja HIV, HBV lub HCV; 12) klinicznie istotna choroba, stan fizjologiczny lub nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych mające potencjalny wpływ na interpretację wyników badania, uczestnictwo pacjenta w badaniu lub mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu wg oceny lekarza prowadzącego; 13) zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji, mające wpływ na kwalifikację i udział w badaniu; 14) regularne, w tym „rekreacyjne”, zażywanie (w ostatnim roku) niedozwolonych narkotyków lub uzależnienie od substancji, w tym alkoholu; 15) kobiety w ciąży, karmiące, planujące zajście w ciążę lub mężczyźni planujący ojcostwo w czasie pokrywającym się z planowanym okresem trwania badania.

POPULACJA	PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	IPI
Liczba grup	279	277	278
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	61 (18–89)	63 (22–89)	62 (18–88)
Płeć (odsetek mężczyzn)	57,7%	62,8%	58,3%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	70,3%	68,2%
	1	29,7%	31,8%
Podwyższone stężenie LDH (% pacjentów)	29,0%	35,4%	32,7%
Przerzuty (% pacjentów)	M0	3,2%	3,2%
	M1	2,2%	1,4%
	M1A	7,5%	12,3%
	M1B	22,9%	14,8%
	M1C	64,2%	68,2%
Pozytywny status PD-L1 (% pacjentów)	80,6%	79,8%	80,9%

Robert 2015 (KEYNOTE-006)				
Obecna mutacja BRAF		35,1%	35,0%	38,5%
Przerzuty do mózgu		8,2%	9,7%	10,1%
Uprzednio stosowana terapia (% pacjentów)	Brak	65,6%	66,8%	65,1%
	I rzutu	34,4%	32,9%	34,9%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię		12,9%	14,8%	10,4%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio immunoterapię		2,9%	2,5%	4,3%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF lub MEK, lub obydwa		17,9%	16,2%	20,1%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W (279 pacjentów):			
	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 2 tygodnie (14 dni). 			
Schemat leczenia	Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. Q3Q (277 pacjentów):			
	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni). 			
Schemat leczenia	Grupa badana IPI (278 pacjentów):			
	<ul style="list-style-type: none"> IPI i.v. we wlewie przez 90 min, w dawce 3 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni). 			
Kointerwencje	<p>Dozwolone ko interwencje niezbędne dla zachowania życia i stanu zdrowia pacjenta. Wymagana zgoda i kontrola lekarza prowadzącego oraz dokładne udokumentowanie stosowania kointerwencji (od 30 dni przed i do 30 dni po przyjęciu odpowiednio pierwszej i ostatniej dawki leku badanego). Podczas wizyt kwalifikacyjnych (screeningu) oraz w okresie trwania badania klinicznego niedozwolone było stosowanie następujących terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwnowotworowa systemowa CTH lub terapia biologiczna, immunoterapia, w tym steroidoterapia, z wyjątkiem leczenia AE układu immunologicznego, związanych z udziałem w badaniu klinicznym, immunizacja szczepionkami żywymi w okresie 30 dni poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki leku badanego oraz podczas udziału w badaniu klinicznym. <p>Paliatywne miejscowe zabiegi chirurgiczne lub radioterapia, przeprowadzane jedynie za zgodą sponsora, po 12 tygodniach od oceny nowotworu.</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia i w fazie obserwacji brak ograniczeń pod względem kointerwencji.</p>			
	<p>Pacjenci otrzymujący PEMBR mogli kontynuować leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych, wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie, do wycofania zgody na udział w badaniu na podstawie decyzji pacjenta/opiekuna, konieczności rozpoczęcia innej terapii przeciw nowotworowej zgodnie z oceną opiekuna. 24 mies. trwania leczenia. 			
Okres leczenia:	<p>Pacjenci przyjmujący IPI kontynuowali leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęcia w sumie 4 dawek IPI (w cyklach 3 tyg.), wystąpienia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych, do wycofania zgody na udział w badaniu na podstawie decyzji pacjenta/opiekuna. 			
	<p>Badanie w toku. Podczas pierwszej analizy pośredniej oszacowano okres przyjmowania leków badanych na: 164 dni dla PEMR 10 mg/kg mc. Q2W, 151 dni dla PEMR 10 mg/kg mc. Q3W, 50 dni dla IPI 3 mg/mg Q3W.</p>			
Okres obserwacji:	<p>Badanie w toku. Podczas pierwszej analizy pośredniej oszacowano medianę okresu obserwacji na 7,9 mies. (6,1–11,5).</p>			
	<p>W przypadku oceny bezpieczeństwa (<i>safety follow-up</i>) pacjenci byli obserwowani do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego lub do rozpoczęcia przez pacjenta nowej terapii przeciwnowotworowej. Podczas tego okresu oceniano wystąpienie kolejnych oraz zanik wcześniejszych AE.</p> <p>Pacjenci, którzy przerwali terapię lekiem badanym z powodu AE/SAE będą poddani obserwacji do czasu (jako pierwszy): ustąpienia objawów niepożądanych do poziomu 0–1 wg skali CTCAE, stabilizacji objawów</p>			

Robert 2015 (KEYNOTE-006)

lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

W okresie obserwacji (*follow-up*) informacje o stanie pacjenta oraz choroby zbierano co każde 12 tyg. aż wystąpi któryś z poniższych warunków (jako pierwszy):

- upłynęły około 2 lata od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego
- pacjent rozpocznie inne leczenie przeciwnowotworowe,
- zostanie udokumentowana progresja choroby,
- nastąpi zgon pacjenta.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	PFS i OS		
Randomizacja (2 pkt.)	TAK, randomizacja 1:1:1 metodą IVRS/IXRS ze stratyfikacją ze względu na: 1) rzut leczenia (pierwszy vs drugi); 2) poziom ekspresji PD-L1 (wysoki vs niski/brak); 3) stan wg. ECOG (0 vs 1)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe.		
Zaślepienie (0 pkt.)	BRAK		
Analiza wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, PFS, ORR: populacja ITT, <p>Bezpieczeństwo: populacja mITT (ApAT)</p> <p>Do populacji ITT włączono wszystkich pacjentów zrandomizowanych w badaniu klinicznym. Jako populację mITT (ApAT) rozumiano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego</p>		
Utrata z badania (1 pkt)	<p>23 pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki leku badanego (1 pacjent z grupy PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W i 22 pacjentów z IPI)</p> <p>Dostępne dane dotyczące przerwania terapii:</p> <p>PEMR 10 mg/kg mc. Q2Q</p> <ul style="list-style-type: none"> • 54% przerwanie terapii ogółem • 40% progresja choroby, • 7% AE, • 4% wycofanie zgody, • 1% zgon, • 1% decyzja lekarza, • 0% całkowita odpowiedź, • 1% inne. 	<p>PEMR 10 mg/kg mc. Q2Q</p> <ul style="list-style-type: none"> • 55% przerwanie terapii ogółem, • 37% progresja choroby, • 10% AE, • 3% wycofanie zgody, • 0,4% zgon, • 2% decyzja lekarza, • 0,4% całkowita odpowiedź, • 2% inne. 	<p>IPI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36% przerwanie terapii ogółem, • 15% progresja choroby, • 13% AE, • 3% wycofanie zgody, • 2% zgon, • 1% decyzja lekarza, • 2% inne.
Ocena w skali Jadad	3/5		
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność terapii (PFS, OS) • odpowiedź na leczenie (CR, PR, SD, PD, ORR) oraz długość odpowiedzi na leczenie • skuteczność z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1, • bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE, SAE), • jakość życia w skali EORTC QLQ-C30 oraz EuroQoL eEQ-5D, • farmakokinetyka PEMBR. 		

ALT – aminotransferaza alaninowa; APaT – populacja pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego (ang. *all patients as treated*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; CNS – centralny układ nerwowy (ang. *central nervous system*); CTCAE – skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory, skonstruowany przez Grupę Badawczą Jakości Życia powołaną przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*); EuroQoL eEQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez wielośrodkowy zespół ekspertów europejskich EuroQoL Group; IVRS/IXRS – system interaktywnej odpowiedzi głosowej, odmiana X umożliwia dodatkowo opcję dostępu za pośrednictwem telefonów oraz sieci internetowej (ang. *Interactive Voice Response System / Interactive X Response System*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) PD-L1(+) – w ocenie tkanki guza zostało wybarwionych przynajmniej 1% jąder komórkowych;

RECIST – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.*); ULN – górna granica przedziału wartości prawidłowych (ang. *upper limit of normal*).

21.3.1.2. PEMBR vs CTH (KEYNOTE-002), III linia leczenia, pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (analiza dodatkowa)

Ribas 2015 (KEYNOTE-002)

Wieloośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych (w toku)

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR (MK-3475) w porównaniu z CTH u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym, postępującym czerniakiem, którzy byli uprzednio leczeni ipilimumabem. Przeprowadzono dwie analizy pośrednie, dla których dane zbierano odpowiednio do dnia 13 listopada 2013 roku oraz do 12 maja 2014 roku. Wszystkie poniżej przedstawione dane pochodzą z drugiej analizy pośredniej. Komitet ds. monitorowania danych rekomendował, że wyniki badania mogą zostać odtajnione, ale follow-up powinno być kontynuowanie zgodnie z planem. Analiza finalna dla OS będzie przeprowadzona, gdy wystąpi 370 zgonów.

Kryteria włączenia

1) potwierdzony histologicznie i cytologicznie nieoperacyjny (stadium III) lub przerzutowy (stadium IV) czerniak, niekwalifikujący się do przeprowadzenia terapii zlokalizowanej, z wyłączeniem zdiagnozowanego czerniaka tęczówki; 2) pacjenci z opornością na leczenie ipilimumabem; spełniający następujące warunki: otrzymali co najmniej 2 dawki ipilimumabu (minimalna dawka 3 mg/kg mc. Q3W); udokumentowana, zgodnie z kryteriami irRC, progresja choroby (PD) w ciągu 24 tyg. od ostatniej przyjętej dawki ipilimumabu, pacjenci poddani powtórnemu lub podtrzymującemu leczeniu ipilimumabem zostali włączeni do badania jeśli PD wystąpił po mniej niż 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku (terapia ipilimumabem nie musiała być ostatnią stosowaną terapią przed udziałem w badaniu klinicznym); 3) poprawa lub całkowite ustąpienie (do poziomu Grade 0–1, stosowanie dawki prednizonu wynoszącej ≤ 10 mg/dzień) zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ipilimumabem na co najmniej 2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; pod warunkiem, iż nie występowały AE stopnia 4 w skali CTCAE; AE stopnia 3 wymagające terapii steroidami (prednizon lub ekwiwalent > 10 mg/dzień) przez > 12 tyg.; minęły 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki ipilimumabu; 4) zgoda oraz możliwość do przeprowadzenia biopsji guza lub tkanki nowotworowej (rdzeń guza lub tkanka zmiany nowotworowej niepoddanej wcześniej naświetlaniu), w celu identyfikacji biomarkerów; 5) określony na etapie wizyt kwalifikacyjnych (*screeningu*) status mutacji BRAF V600E lub V600K, jeśli występuje mutacja BRAF pacjent musiał być uprzednio poddany leczeniu wemurafenibem, dabrafenibem lub zatwierdzonym inhibitorem BRAF i/lub MEK; 6) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany o wymiarach 10 mm w płaszczyźnie osiowej lub 15 mm w węzłach chłonnych (pomiar w osi krótkiej), określonych wg kryteriów RECIST 1.1 i na podstawie tomografii komputerowej lub metodą rezonansu magnetycznego; 7) wiek ≥ 18 lat; 8) stan sprawności wg ECOG 0–1; 9) wyniki badań laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$, Hb ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ -krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$ -krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej \leq ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu $> 1,5$ ULN; stężenie AST i ALT $\leq 2,5$ -krotnej wartości ULN lub ≤ 5 -krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN (tylko w przypadku braku stosowania antykoagulantów), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN (tylko w przypadku braku stosowania antykoagulantów); 10) negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzony w ciągu 72 godzin przed przyjęciem pierwszej dawki leku, 11) kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet niemiesiączkujących od > 2 lat, po histerektomii/ wycięciu jajników, lub chirurgicznie wysterylizowanych), stosujące 2 skuteczne metody antykoncepcji (2 metody mechaniczne lub 1 hormonalną i 1 mechaniczną) lub wstrzymujące się od aktywności heteroseksualnej w okresie od pierwszej wizyty do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 12) mężczyźni stosujący skuteczne metody antykoncepcji w okresie od pierwszej wizyty do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego.

Kryteria wykluczenia

1) pacjenci poddani CTH, radioterapii lub biologicznej terapii nowotworów w okresie 4 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego lub pacjenci, którzy w okresie 4 tyg. nie osiągnęli poprawy lub ustąpienia zdarzeń niepożądanych (do stopnia ≤ 1 w skali CTCAE) związanych z uprzednią terapią nowotworową; 2) pacjenci, którzy otrzymywali ipilimumab w ramach terapii adjuwantowej; 3) uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym preparat leczniczy lub technologię medyczną w okresie 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku badanego; 4) konieczność przeprowadzenia innej systemowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej w okresie trwania badania klinicznego; 5) przewlekła układowa steroidoterapia (prednizon lub ekwiwalent w dawce ≥ 10 mg/dzień) lub inna terapia immunosupresyjna w okresie 2 tyg. przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego (pacjenci, którzy wymagają wstępnej terapii kortykosteroidami by móc rozpocząć leczenie PEMBR (MK-3475) nie kwalifikują się do udziału w badaniu); 6) hematologiczne nowotwory złośliwe, nowotwór lub mięsak układu CNS, lub inne guzy łite w historii choroby, chyba że zostały poddane terapii, która umożliwiła wyleczenie i nie doszło do wystąpienia objawów w ostatnich 5 latach (z wyłączeniem nowotworu poddawanego leczeniu w ramach badania klinicznego oraz nowotworów poddanych skutecznej i całkowitej resekcji: rak płaskonabłonkowy skóry, powierzchniowe postacie raka pęcherza moczowego, rak szyjki macicy *in situ*, rak piersi, inne zmiany rakowe *in situ*); 7) obecność przerzutów do CNS i/lub nowotworowego zapalenia opon mózgowych, z wyjątkiem sytuacji, gdy i) uprzednio leczone przerzuty do mózgu są nieaktywne (potwierdzone obrazowaniem CT lub MRI w obrębie 4 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego); ii) pacjent otrzymuje leczenie prednizonem lub ekwiwalentem w dawce ≤ 10 mg/dzień, od co najmniej od dwóch tygodni przed planowanym przyjęciem leku badanego; 8) ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie innym przeciwciałem monoklonalnym (mAb); 9) występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna lub inna choroba wymagająca systemowej terapii steroidami lub lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem bielactwa nabytego, wyleczonej astmy lub atopii wieku dziecięcego. Pacjenci wymagający okresowego przyjmowania leków rozszerzających skrzela lub lokalnych iniekcji sterydów mogą być włączeni do badania. Pacjenci z niedoczynnnością tarczycy poddani hormonalnej terapii zastępczej również nie będą wykluczeni z badania; 10) przyjęcie żywej szczepionki w okresie 30 dni przed planowaną pierwszą dawką leku badanego; 11) wcześniejsze leczenie innymi lekami anty PD-1, PD-L1 lub PD-L2; 12) wcześniejszy udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem MK-3475; 13) obecność infekcji wymagającej terapii systemowej; 14) koinfekcja HIV; 15) koinfekcja HBV lub

Ribas 2015 (KEYNOTE-002)

HCV; 16) klinicznie istotna choroba, stan fizjologiczny lub nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych mające potencjalny wpływ na interpretację wyników badania, uczestnictwo pacjenta w badaniu lub mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu wg oceny lekarza prowadzącego; 17) zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji, mające wpływ na kwalifikację i udział w badaniu; 18) regularne, w tym „rekreacyjne”, zażywanie niedozwolonych narkotyków lub uzależnienie od substancji, w tym alkoholu, w ostatnim roku; 19) kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę lub mężczyźni planujący ojcostwo w czasie pokrywającym się z okresem trwania badania (od terminu pierwszego wywiadu (*screeningu*) do 120 dni od przyjęcia ostatniej dawki leki badanego).

POPULACJA		PEMBR 2 mg/kg mc.	PEMBR 10 mg/kg mc.	CTH
Liczebność grup		180	181	179
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (15–87)	60 (27–89)	63 (27–87)
Płeć (odsetek mężczyzn)		58%	60%	64%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	54%	54%	55%
	1	44%	46%	45%
	Brak danych	1%	0%	0%
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (% pacjentów)	W normie	55%	58%	60%
	Podwyższone ^b	43%	40%	38%
	Nieznane	2%	2%	2%
Przerzuty (% pacjentów)	M0	<1%	<1%	1%
	M1A	5%	7%	8%
	M1B	12%	9%	8%
	M1C	82%	83%	82%
Mutacja BRAF (% pacjentów)	TAK	24%	22%	23%
	NIE (Typ dziki)	76%	78%	77%
Rozmiar zmiany nowotworowej w mm: mediana (zakres)		95 (10–428)	101 (12–560)	102 (11–568)
Liczba wcześniej stosowanych terapii w ramach leczenia systemowego (% pacjentów)	0 ^c	<1%	0%	0%
	1	22%	31%	26%
	2	44%	36%	44%
	≥3	33%	33%	30%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię		50%	46%	48%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio IL-2		12%	9%	7%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio immunochemioterapię (z wykluczeniem IPI oraz		14%	10%	13%

Ribas 2015 (KEYNOTE-002)			
IL-2)			
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF lub MEK	26%	25%	24%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	<p>Grupa badana PEMBR 2 mg/kg mc. (180 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 2 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie. Spośród zrandomizowanych pacjentów, 178 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku badanego. <p>Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. (181 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie. Spośród zrandomizowanych pacjentów, 179 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku badanego. <p>Grupa kontrolna CTH: 179 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy CTH, a 171 otrzymało przynajmniej jedną dawkę następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna + paklitaksel (42 pacjentów, 24%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Karboplatyna (wartość AUC 6+) + paklitaksel (225 mg/m²) i.v. we wlewie w dniu 1. cyklu 1–4, co 3 tygodnie. W cyklu 5–10 obowiązkowa redukcja dawek karboplatyny (do wartości AUC: 5+) i paklitakselu (do 175 mg/m²), u pacjentów dla których nie przeprowadzono redukcji dawki we wcześniejszych 4 cyklach terapii. W przypadku wystąpienia toksyczności, dozwolona jest dalsza redukcja dawki. Terapię może zostać zakończona po 10 tyg. leczenia, przy zachowaniu dyskrekcji lekarza prowadzącego. • Paklitaksel (28 pacjentów, 16%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Paklitaksel w dawce 175 mg/m², i. v. we wlewie w dniu 1. cyklu co 3 tygodnie. • Dakarbazylna (45 pacjentów, 25%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Dakarbazylna w dawce 1000 mg/m²/dzień, i. v. we wlewie w dniu 1. cyklu co 3 tygodnie. • Temozolomid (43 pacjentów, 24%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Temozolomid w dawce 200 mg/m²/dzień, podany doustnie, w dniu 1–5. cyklu raz dziennie, co 28 dni. • Karboplatyna^a (13 pacjentów, 7%) <p>Protokół badania klinicznego uwzględniał możliwość zmiany grupy dla pacjentów leczonych CTH. Od 12 tyg. badania klinicznego pacjenci z grupy CTH mogli zostać przeniesieni do grupy PEMBR 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. (predefiniowane podczas randomizacji) jeśli wystąpiła progresja choroby, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i oceną centralnej komisji, oraz dodatkowo pacjenci spełniali kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z CTH (z wyjątkiem łysienia) uległy złagodzeniu do poziomu ≤1 wg skali CTCAE (wersja 4.0) • stan sprawności wg ECOG 0–1, • brak przerzutów do mózgu lub symptomów wskazujących na ich wystąpienie. <p>Pacjent zakwalifikowany do zmiany grupy odbywał 28-dniowy okres <i>wash-out</i> od momentu przyjęcia ostatniej dawki CTH, a następnie otrzymywał losowo przydzieloną dawkę PEMBR.</p>		
	Kointerwencje	<p>Dozwolone ko interwencje niezbędne dla zachowania życia i stanu zdrowia pacjenta. Wymagana zgoda i kontrola lekarza prowadzącego oraz dokładne udokumentowanie stosowania kointerwencji (od 30 dni przed i do 30 dni po przyjęciu odpowiednio pierwszej i ostatniej dawki leku badanego). Podczas wizyt kwalifikacyjnych (<i>screeningu</i>) oraz w okresie trwania badania klinicznego zabronione były następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwnowotworowa systemowa CTH lub terapia biologiczna, • immunoterapia, w tym z zastosowaniem steroidów, z wyjątkiem terapii eliminującej AE układu immunologicznego, związanych z udziałem w badaniu klinicznym, • CTH inna niż uwzględniona w protokole badania, • inne niż PEMBR (MK-3475) leki eksperymentalne, • immunizacja szczepionkami żywymi w okresie 30 dni poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki leku badanego oraz podczas udziału w badaniu klinicznym. <p>Paliatywne miejscowe zabiegi chirurgiczne lub radioterapia, przeprowadzane jedynie za zgodą sponsora, po 18 tygodniach od oceny nowotworu. Po zakończeniu okresu leczenia i w fazie obserwacji brak ograniczeń pod względem kointerwencji.</p>	
Okres leczenia:	<p>Badanie kliniczne w toku. Pacjenci otrzymujący PEMBR mogli kontynuować leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia progresji choroby, • pojawienia się chorób współistniejących, które uniemożliwiają dalsze podawanie leczenia, • wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych, • do wycofania zgody na udział w badaniu, 		

Ribas 2015 (KEYNOTE-002)

- jeśli w ocenie badacza, zmiana, tymczasowe lub całkowite zaprzestanie terapii jest najbardziej korzystne dla stanu pacjenta.
- gdy pacjent został utracony w trakcie *follow-up*,
- zajścia w ciążę.

W grupie CTH pacjenci mogli przyjmować leczenie:

- przez czas zgodny z zaleceniami terapeutycznymi dla poszczególnych schematów,
- do wystąpienia progresji choroby,
- do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności,
- do wycofania zgody na udział w badaniu.
- do wycofania pacjenta z udziału w badaniu na podstawie decyzji lekarza prowadzącego.

Na stan z dnia 12 maj 2014 roku raportowano iż 127 (24%) pacjentów nadal przyjmowało leki badane zgodnie z założeniami próby klinicznej:

- 52 (29%) pacjentów w grupie PEMBR 2 mg/kg mc.,
- 61 (34%) pacjentów w grupie PEMBR 10 mg/kg mc.,
- 14 (8%) pacjentów w grupie CTH

Podano również, że 86 pacjentów zmieniło schemat leczenia z CTH na PEMBR z powodu wystąpienia progresji choroby.

Badanie kliniczne w toku:

Obserwacja pod kątem bezpieczeństwa terapii (*safety follow-up*): do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego lub do rozpoczęcia przez pacjenta nowej terapii przeciwnowotworowej. Podczas tego okresu oceniano wystąpienie kolejnych oraz zanik wcześniejszych AE.

Pacjenci u których wystąpiły AE w stopniu >1, podlegali obserwacji do wystąpienia pierwszego z poniższych warunków:

- złagodzenia AE do stopnia 0–1,
- stabilizacji objawów AE związanych z leczeniem,
- rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

W okresie obserwacji (*follow up*) pierwsza wizyta oceniająca była zaplanowana najpóźniej 12 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego. Kolejne wizyty oceniające odbywały się co każde 3 mies. aż wystąpi któryś z poniższych warunków (jako pierwszy):

- upłynęły 24 mies. od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego,
- pacjent rozpocznie inne leczenie przeciwnowotworowe,
- zostanie udokumentowana progresja choroby,
- nastąpi zgon pacjenta.

Okres obserwacji:

Wszyscy pacjenci po okresie leczenia lub przerwaniu terapii podlegali obserwacji przeżycia (*survival follow-up*). Stan pacjenta był dalej sprawdzany co każde 3 mies. w celu oceny przeżycia.

Protokół badania przewidywał przeprowadzenie dwóch pośrednich oraz jednej finalnej analizy uzyskanych danych. Terminy oraz oceniane PK zostały przedstawione poniżej:

Analiza pośrednia 1 (*Interim Analysis 1*): zaplanowana na ok. 10 mies. od rozpoczęcia badania klinicznego, z ORR jako pierwszorzędowy PK, przeprowadzona na danych zebranych do 13 listopada 2013 roku.

Analiza pośrednia 2 (*Interim Analysis 2*): zaplanowana na ok. 13 mies. od rozpoczęcia badania klinicznego, z ORR, PFS oraz OS jako pierwszorzędowe PK, przeprowadzona na danych zebranych do 12 maja 2014 roku.

Ocena finalna (*Final Analysis*): zaplanowana na ok. 24 mies. od rozpoczęcia badania klinicznego, z OS jako pierwszorzędowy PK.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	PFS i OS
Randomizacja (2 pkt).	TAK, randomizacja 1:1:1 metodą IVRS/IXRS ze stratyfikacją ze względu na: 1) stan wg. ECOG (0 vs 1); 2) stężenie LDH (normalne vs podwyższone: $\geq 110\%$ ULN); 3) mutacja genu BRAF (obecna vs brak).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (0	Częściowe zaślepienie:

Ribas 2015 (KEYNOTE-002)

pkt.)	<ul style="list-style-type: none"> Grupy badane PEMBR podlegały zaślepieniu (<i>double-blind</i>) pod względem różnic w dawkowaniu (2 mg/kg mc. vs 10 mg/kg mc.). Pacjenci, personel medyczny oraz przedstawiciele sponsora byli nieświadomi przypisanej dawki PEMBR do czasu oficjalnego ujawnienia danych medycznych. Brak zaślepienia (<i>open label</i>) dla grupy CTH. 		
Analiza wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS i PFS: ITT, ORR: ITT oraz populacja FAS, <p>Bezpieczeństwo: populacja mITT (ApAT). Do ITT włączono wszystkich pacjentów zrandomizowanych w badaniu klinicznym. Populacja FAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, posiadających na początku badania klinicznego (<i>baseline</i>) mierzalne zmiany nowotworowe, określone przez personel medyczny oraz ocenione niezależnie na podstawie obrazu radiologicznego. Jako mITT (ApAT) rozumiano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków.</p>		
	Pracy Ribas 2015 opracowanej na podstawie danych zebranych do 12 maja 2014 roku brak informacji dotyczących utraty z badania., lecz podano dane dotyczące przebiegu terapii (w tym przyczyn przerwania terapii):		
Utrata z badania (1 pkt)	<p>PEMBR 2 mg/kg mc.</p> <ul style="list-style-type: none"> 29% kontynuowało leczenie, 70% przerwało leczenie ogółem, 49% przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 12% przerwało leczenie z powodu AE, 3% przerwało leczenie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, 5% wycofało zgodę na udział w badaniu, <1% wykluczenie ze względu na naruszenie protokołu badania. 	<p>PEMBR 10 mg/kg mc.</p> <ul style="list-style-type: none"> 34% kontynuowało leczenie, 65% przerwało leczenie ogółem, 42% przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 13% przerwało leczenie z powodu AE, 4% przerwało leczenie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, 5% wycofało zgodę na udział w badaniu, <1% zmarło, <1% wykluczenie ze względu na stosowanie niedozwolonych leków. 	<p>CTH</p> <ul style="list-style-type: none"> 48% pacjentów przeszło do grup PEMBR, 8% kontynuowało leczenie podczas 2. oceny pośredniej, 40% przerwało leczenie ogółem, 24% przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 10% przerwało leczenie z powodu AE, <1% zmarło, 2% przerwało leczenie zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, 4% wycofało zgodę na udział w badaniu.
Ocena w skali Jadad	3/5		
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność terapii (PFS, OS) odpowiedź na leczenie (CR, PR, SD, PD, ORR) czas odpowiedzi na leczenie (DoR), bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE, SAE), jakość życia w skali EORTC QLQ-C30, EQ-5D, farmakokinetyka PEMBR. 		

a) Do grupy otrzymującej CTH, w schemacie monoterapii karboplatiną zostało zrandomizowanych 13 pacjentów, jednakże później schemat ten został wycofany zgodnie z poprawką 1 (Amendment 1) do protokołu badania klinicznego. Pacjenci otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku a okres leczenia raportowano na średnio 36,38 dni (SD = 39,03). Podano, że 4/13 pacjentów zmieniło schemat CTH na leczenie w grupach PEMBR. Brak danych dla pozostałych 9 pacjentów w raporcie pośrednim.

b) Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej rozumiano jako $\geq 110\%$ wartości ULN.

c) Pacjenci bez uprzedniej terapii systemowej byli poddani terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej.

ALT – aminotransferaza alaninowa; APaT – populacja pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego (ang. *all patients as treated*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); CNS – centralny układ nerwowy (ang. *central nervous system*); CTCAE – skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory, skonstruowany przez Grupę Badawczą Jakości Życia powołaną przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*); FAS – populacja zrandomizowanych chorych z chorobą mierzalną w momencie początku badania, zdefiniowana podczas oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej (ang. *full analysis set*); IVRS/IXRS – system interaktywnej odpowiedzi głosowej, odmiana X umożliwia dodatkowo opcję dostępu za pośrednictwem telefonów oraz sieci internetowej (ang. *Interactive Voice Response System / Interactive X Response System*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) rozumiana była jako wzrost nasilenia nowotworu $>25\%$ względem minimalnej udokumentowanej wartości (nadir). Wymagane było potwierdzenie diagnozy nie później niż 4 tyg. po pierwszej ocenie radiologicznej wskazującej na wystąpienie PD; PD-L1(+) – stopień 2 lub wyższy w skali wg Allreda, w której oceniano odsetek wybarwionych jąder komórkowych (APS, ang. *Allred proportion score*); PD-L1(-) – stopień 0 lub 1 w skali wg Allreda, w której oceniano odsetek wybarwionych jąder komórkowych (APS, ang. *Allred proportion score*); RECIST – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie; ULN – górna granica przedziału wartości prawidłowych (ang. *upper limit of normal*).

21.3.1.3. PEMBR w różnych schematach (KEYNOTE-001), populacja mieszana pod względem linii leczenia

Hamid 2013* (KEYNOTE-001), populacja mieszana odnośnie do poprzedniej terapii IPI

Wieloośrodkowe, otwarte, nie randomizowane badanie I fazy w układzie grup równoległych (NCT01295827).

Badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo PEMBR (MK-3475, lambrolizumab) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, zarówno uprzednio leczonych lub nieleczonych ipilimumabem.

Badanie było w toku podczas publikacji wyników, które zostały zebrane do marca 2013 roku.

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzony histologicznie i cytologicznie czerniak o postępującym, zlokalizowanym przebiegu lub przerzutowy, który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego; 3) obecność mierzalnych zmian: guzy o wymiarach prostopadłych wynoszących w najdłuższej osi co najmniej 10 mm lub 2-krotność grubości przekroju osiowego lub przerzuty do węzłów chłonnych o wymiarach co najmniej 15 mm lub 2-krotnej grubości przekroju osiowego, określonych wg kryteriów irRC; 4) stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) wyniki badań laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, Hb ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ -krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$ -krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej \leq ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu $>1,5$ -krotna wartość ULN; stężenie AST i ALT $\leq 2,5$ -krotnej wartości ULN lub ≤ 5 -krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; czas częściowej tromboplastyny po aktywacji $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; 6) negatywny wynik próby ciąży w testach moczu lub surowicy; 7) kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet niemiesiączkujących od >2 lat, po histerektomii/ wycięciu jajników, lub chirurgicznie wysterylizowanych), stosujące 2 skuteczne metody antykoncepcji (2 metody mechaniczne lub 1 hormonalną i 1 mechaniczną) lub wstrzymujące się od aktywności heteroseksualnej w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 8) mężczyźni stosujący skuteczne metody antykoncepcji w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 9) pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem mogli otrzymać nie więcej niż 2 kursy przeciwnowotworowej terapii systemowej, z których jedna mogła być inhibitorem BRAF;

Po włączeniu pierwszych 13 pacjentów uprzednio leczonych ipilimumabem, następni podlegali dodatkowym kryteriom:

- całkowite ustąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ipilimumabem oraz zaprzestanie leczenia przeciwko AE na co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania; 2) co najmniej 12 tyg. od przyjęcia pierwszej dawki ipilimumabu oraz >6 tyg. od ostatniej dawki; 3) brak historii występowania SAE układu immunologicznego związanych z terapią ipilimumabem (SAE poziomu 3 lub 4 w skali CRCAE, wymagających >4 tyg. leczenia); 4) jednoznacznie określona progresja choroby w obrębie 6 mies. od przyjęcia pierwszej dawki ipilimumabu.

Kryteria wykluczenia

1) więcej niż 3 uprzednie terapie systemowe skierowane przeciwko czerniakowi, z których jedna mogła być inhibitorem BRAF; 2) zdiagnozowany czerniak tęczówki; 3) chemioterapia, terapia radiacyjna lub biologiczna w obrębie 4 tyg. przed przyjęciem dawki leku badanego; 4) brak ustąpienia AE do poziomu 1 wg CTCAE związanych z uprzednią terapią przeciwnowotworową przyjmowaną co najmniej 4 tyg. wcześniej; 5) obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym preparat leczniczy lub technologię medyczną w okresie 30 dni przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; 6) prawdopodobna konieczność przeprowadzenia innej systemowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej w okresie trwania badania klinicznego; 7) przewlekła systemowa terapia steroidami lub jakiegokolwiek inne leczenie immunosupresyjne; 8) czynniki zwiększające ryzyko perforacji jelita (ostre zapalenie uchyłków, ropień w jamie brzusznej, niedrożność przewodu pokarmowego, zrakowacenie jamy brzusznej) w historii choroby; 9) hematologiczne nowotwory złośliwe, pierwotny guz lub mięsak mózgu lub inne guzy lite w historii choroby, chyba że zostały poddane terapii, która umożliwiła wyleczenie i nie doszło do wystąpienia objawów w ostatnich 5 latach (z wyłączeniem nowotworu poddawanego leczeniu w ramach badania klinicznego oraz nowotworów poddanych skutecznej i całkowitej resekcji: rak płaskonabłonkowy skóry, powierzchowne postacie raka pęcherza moczowego, rak szyjki macicy *in situ*); 10) obecność przerzutów do CNS i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych, z wyjątkiem sytuacji, gdy i) uprzednio leczone przerzuty do mózgu są nieaktywne w obrębie 8 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego, ii) brak terapii steroidami; 11) ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie innym przeciwciałem monoklonalnym; 12) występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna, z wyjątkiem bielactwa nabytego, astmy lub atopii wieku dziecięcego; 13) wcześniejsze leczenie innymi lekami anty PD-1 lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko innym immuno-regulującym receptorom lub mechanizmom; 14) trwająca infekcja wymagająca leczenia; 15) infekcja HIV, HCV lub HBV; 15) klinicznie istotna choroba, stan fizjologiczny lub nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych mająca potencjalny wpływ na interpretację wyników badania, uczestnictwo pacjenta w badaniu lub mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu wg oceny lekarza prowadzącego; 16) zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji, mające wpływ na kwalifikacje i udział w badaniu; 17) regularne, w tym „rekreacyjne”, zażywanie niedozwolonych narkotyków lub uzależnienie od substancji, w tym alkoholu, w ostatnim roku; 18) objawowe wodobrzusze lub wysięk opłucnowy (w wyjątkiem pacjentów w stabilnym stanie i przyjmujących leczenie skierowane przeciwko tym schorzeniom, jak torakocenteza lub paracenteza); 19) kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę lub mężczyźni planujący ojcostwo w czasie pokrywającym się z okresem trwania badania klinicznego.

POPULACJA	2 mg/kg mc. Q3W		10 mg/kg mc. Q2W		10 mg/kg mc. Q3W	
	brak uprzedniego leczenia IPI	brak uprzedniego leczenia IPI	brak uprzedniego leczenia IPI	uprzednie leczenie IPI	brak uprzedniego leczenia IPI	uprzednie leczenie IPI
Liczebność grupy	22	41	16	24	32	

Hamid 2013* (KEYNOTE-001), populacja mieszana odnośnie do uprzedniej terapii IPI						
Wiek pacjentów: średnia (zakres)		58,6 (30–79)	60,4 (25–94)	59,4 (29–87)	67,0 (37–87)	57,3 (32–77)
Płeć (odsetek mężczyzn)		64%	56%	56%	67%	53%
Status ECOG (odsetek pacjentów)	0	59%	78%	81%	75%	66%
	1	41%	20%	19%	25%	34%
	Nieokreślony	0%	2%	0%	0%	0%
Mutacja BRAF (% pacjentów)	TAK	27%	32%	6%	4%	16%
	NIE	64%	56%	88%	88%	66%
	Nieokreślona	9%	12%	6%	8%	19%
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	TAK	9%	7%	19%	0%	12%
	NIE	91%	93%	81%	100%	88%
Przerzuty (% pacjentów)	MX	0%	0%	0%	0%	3%
	M0	5%	17%	12%	8%	9%
	M1A	5%	2%	19%	25%	9%
	M1B	9%	27%	19%	29%	16%
	M1C	82%	49%	50%	38%	56%
	Nieokreślone	0%	5%	0%	0%	6%
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (% pacjentów)	Normalne	59%	56%	69%	67%	53%
	Podwyższone ^b	23%	32%	31%	25%	22%
	Nieokreślone	18%	12%	0%	8%	25%
Odsetek pacjentów niestosujących wcześniej IPI		100%	100%	0%	100%	0%
Odsetek pacjentów niestosujących wcześniej żadnej terapii przeciwnowotworowej		64%	39%	0%	50%	0%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio immunochemioterapię (z wykluczeniem IPI)		18%	27%	25%	21%	31%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię		23%	27%	50%	38%	44%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF		5%	10%	0%	4%	12%
INTERWENCJA						
Schemat leczenia	Grupa badana PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W (22 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 2 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).					
	Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W (57 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 2 tygodnie (14 dni).					
	Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W (56 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).					

Hamid 2013* (KEYNOTE-001), populacja mieszana odnośnie do uprzedniej terapii IPI

Kointerwencje	<p>Dozwolone kointerwencje niezbędne dla zachowania życia i stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi standardami opieki medycznej. Wymagana zgoda i kontrola lekarza prowadzącego oraz dokładne udokumentowanie stosowania kointerwencji (od 14 dni przed i do 30 dni po przyjęciu odpowiednio pierwszej i ostatniej dawki leku badanego).</p> <p>W okresie trwania badania klinicznego zabronione były następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH inna niż uwzględniona w protokole badania, • radioterapia, • immunoterapia, • biologiczna terapia przeciwnowotworowa, • inne niż PEMBR (MK-3475) leki eksperymentalne. <p>Stosowanie którejkolwiek z niedozwolonych terapii stanowiło podstawę do wykluczenia pacjenta z badania klinicznego. Pacjenci z rakiem prostaty, poddani leczeniu antagonistami LHRH mogą podczas trwania badania klinicznego kontynuować terapię. Jednakże, jeśli zajdzie konieczność modyfikacji schematu terapeutycznego (zmiana dawki, tymczasowe odstawienie, zmiana leku anty LHRH) powinni zostać wykluczeni z dalszego udziału w badaniu klinicznym.</p>
Okres leczenia: mediana (zakres)	<p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia progresji choroby, • wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, • wycofania pacjenta z udziału w badaniu na podstawie decyzji personelu medycznego, • wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta. <p>Podczas zbierania danych do analizy (marzec 2013 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W: 7 cykli leczenia (1–14); okres leczenia 18,1 tyg. (1,0–39,1); • PEMBR 10 mg/kg mc. Q2W: 12 cykli leczenia (1–26); okres leczenia 40,1 tyg. (1,0–53,3); • PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W: 6,5 cyklu leczenia (1–18); okres leczenia 20,6 tyg. (1,0–48,1).
Okres obserwacji: mediana	Podczas zbierania danych do analizy (marzec 2013 r.) mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów włączonych do badania wynosiła 11 mies. 81% pacjentów nadal przyjmowało leki badane.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIC
Zaprojektowane celem wykazania	Brak danych
I punkt końcowy	Ocena profilu bezpieczeństwa (AE, SAE)
Randomizacja	ND
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Analiza wyników	<p>Skuteczność (PFS, OS, ORR): populacja FAS Bezpieczeństwo: populacja APaT</p> <p>Populacja FAS obejmowała pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego (<i>baseline</i>) posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego. Populacja APaT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.</p>
Utrata z badania	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Merck Sharp and Dohme

Hamid 2013* (KEYNOTE-001), populacja mieszana odnośnie do uprzedniej terapii IPI**Parametry podlegające ocenie w badaniu**

- ocena bezpieczeństwa (AE, SAE);
- ocena odpowiedzi na leczenie (PFS, OS, ORR, CR, PR, PD, SD);
- ocena farmakokinetyki PEMBR.

* W badaniu stosowano dawną nazwę pembrolizumabu – lambrolizumab.

RECIST – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

b) Wartości podwyższone rozumiano jako stężenie wyższe o jeden poziom w porównaniu z wartością górnego zakresu ULN.

Robert 2014 (KEYNOTE-001), pacjenci uprzednio leczeni IPI

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie I fazy w układzie grup równoległych (NCT01295827).

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR (MK-3475, lambrolizumab) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, opornych na leczenie ipilimumabem.

Badanie było w toku podczas publikacji wyników, które zostały zebrane do dnia 13 października 2013 roku.

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzony histologicznie i cytologicznie czerniak o postępującym, zlokalizowanym przebiegu lub przerzutowy, który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego; 3) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany o wymiarach 10 mm w płaszczyźnie osiowej lub 15 mm w węzłach chłonnych (pomiar w osi krótkiej), określonych wg kryteriów RECIST 1.1 i na podstawie tomografii komputerowej lub metodą rezonansu magnetycznego; 4) uprzednie leczenie ipilimumabem, podczas którego zostały przyjęte co najmniej dwie dawki 3 mg/kg lub wyższe w cyklach 3 tyg. oraz stwierdzona progresja choroby w ciągu 24 tyg. od ostatniej dawki ipilimumabu; 5) stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) wyniki badań laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$, Hb ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ -krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$ -krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej \leq ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu $> 1,5$ -krotna wartość ULN; stężenie AST i ALT $\leq 2,5$ -krotnej wartości ULN lub ≤ 5 -krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; czas częściowej tromboplastyny po aktywacji $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; 7) całkowite ustąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ipilimumabem (stopień 0 lub 1 CRCAE); 7) w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, uprzednia terapia którymkolwiek z zatwierdzonych inhibitorów BRAF lub MEK (możliwa równoczesna przeciwko obu); 8) negatywny wynik próby ciąży w testach moczu lub surowicy; 9) kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet niemiesiączkujących od > 2 lat, po histerektomii/ wycięciu jajników, lub chirurgicznie wysterylizowanych), stosujące 2 skuteczne metody antykoncepcji (2 metody mechaniczne lub 1 hormonalną i 1 mechaniczną) lub wstrzymujące się od aktywności heteroseksualnej w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 10) mężczyźni stosujący skuteczne metody antykoncepcji w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego.

Kryteria wykluczenia

1) więcej niż 3 uprzednie terapie systemowe skierowane przeciwko czerniakowi, z których jedna mogła być inhibitorem BRAF; 2) zdiagnozowany czerniak tęczówki; 3) chemioterapia, terapia radiacyjna lub biologiczna w obrębie 4 tyg. przed przyjęciem dawki leku badanego; 4) brak ustąpienia AE do poziomu 1 wg CTCAE związanych z uprzednią terapią przeciwnowotworową przyjmowaną co najmniej 4 tyg. wcześniej; 5) związane z uprzednią terapią ipilimumabem AE stopnia 4 w skali CTCAE lub AE stopnia 3 wymagające terapii steroidami (prednizon lub ekwiwalent > 10 mg/dzień) przez > 12 tyg.; 6) obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym preparat leczniczy lub technologię medyczną w okresie 30 dni przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; 7) prawdopodobna konieczność przeprowadzenia innej systemowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej w okresie trwania badania klinicznego; 8) przewlekła systemowa terapia steroidami lub jakiegokolwiek inne leczenie immunosupresyjne; 9) czynniki zwiększające ryzyko perforacji jelita (ostre zapalenie uchyłków, ropień w jamie brzusznej, niedrożność przewodu pokarmowego, zrakowacenie jamy brzusznej) w historii choroby; 10) hematologiczne nowotwory złośliwe, pierwotny guz lub mięsak mózgu lub inne guzy łite w historii choroby, chyba że zostały poddane terapii, która umożliwiła wyleczenie i nie doszło do wystąpienia objawów w ostatnich 5 latach (z wyłączeniem nowotworu poddawanego leczeniu w ramach badania klinicznego oraz nowotworów poddanych skutecznej i całkowitej resekcji: rak płaskonabłonkowy skóry, powierzchniowe postacie raka pęcherza moczowego, rak szyjki macicy *in situ*); 11) obecność przerzutów do CNS i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych, z wyjątkiem sytuacji, gdy i) uprzednio leczone przerzuty do mózgu są nieaktywne w obrębie 8 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego, ii) brak terapii steroidami; 12) ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie innym przeciwciałem monoklonalnym; 13) występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna, z wyjątkiem bielactwa nabytego, astmy lub atopii wieku dziecięcego; 14) wcześniejsze leczenie innymi lekami anty PD-1 lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko innemu immuno-regulującemu receptorom lub mechanizmom; 15) trwająca infekcja wymagająca leczenia; 16) infekcja HIV, HCV lub HBV; 15) klinicznie istotna choroba, stan fizjologiczny lub nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych mająca potencjalny wpływ na interpretację wyników badania, uczestnictwo pacjenta w badaniu lub mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu wg oceny lekarza prowadzącego; 17) zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji, mające wpływ na kwalifikację i udział w badaniu; 18) regularne, w tym „rekreacyjne”, zażywanie niedozwolonych narkotyków lub uzależnienie od substancji, w tym alkoholu, w ostatnim roku; 19) objawowe wodobrzusze lub wysięk opłucnowy (w wyjątkiem pacjentów w stabilnym stanie i przyjmujących leczenie skierowane przeciwko tym schorzeniom, jak torakocenteza lub paracenteza); 20) kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę lub mężczyźni planujący ojcostwo w czasie pokrywającym się z okresem trwania badania klinicznego.

POPULACJA**2 mg/kg Q3W****10 mg/kg Q3W**

Robert 2014 (KEYNOTE-001), pacjenci uprzednio leczeni IPI			
Liczebność grupy		89	84
Wiek pacjentów: średnia (zakres)		57,0 (18,0–88,0)	60,7 (27,0–86,0)
Płeć (odsetek mężczyzn)		54%	68%
Status ECOG (odsetek pacjentów)	0	66%	68%
	1	34%	32%
Mutacja BRAF (% pacjentów)	TAK	13%	23%
	NIE	87%	77%
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	TAK	8%	10%
	NIE	91%	89%
	Nieokreślone	1%	1%
Wymiar guza w punkcie początkowym <i>baseline</i> [mm] średnia (zakres)		171 (15–895)	149 (14–535)
Przerzuty (% pacjentów)	M0	1%	1%
	M1A	11%	20%
	M1B	22%	17%
	M1C	65%	62%
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (% pacjentów)	Normalne	55%	66%
	Podwyższone ^b	44%	35%
	Nieokreślone	1%	0%
Liczba uprzednio stosowanych terapii (% pacjentów)	1	33%	23%
	2	35%	40%
	≥3	33%	37%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej IPI		100%	100%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio immunochemioterapię (z wykluczeniem IPI)		30%	31%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię		44%	49%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF lub MEK lub obydwa		16%	24%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Grupa badana PEMBR 2 mg/kg (89 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 2 mg/kg w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).		
	Grupa badana PEMBR 10 mg/kg (84 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).		

Robert 2014 (KEYNOTE-001), pacjenci uprzednio leczeni IPI

Kointerwencje	<p>Dozwolone kointerwencje niezbędne dla zachowania życia i stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi standardami opieki medycznej. Wymagana zgoda i kontrola lekarza prowadzącego oraz dokładne udokumentowanie stosowania kointerwencji (od 14 dni przed i do 30 dni po przyjęciu odpowiednio pierwszej i ostatniej dawki leku badanego).</p> <p>W okresie trwania badania klinicznego zabronione były następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH inna niż uwzględniona w protokole badania, • radioterapia, • immunoterapia, • biologiczna terapia przeciwnowotworowa, • inne niż PEMBR (MK-3475) leki eksperymentalne. <p>Stosowanie którejkolwiek z niedozwolonych terapii stanowiło podstawę do wykluczenia pacjenta z badania klinicznego.</p> <p>Pacjenci z rakiem prostaty, poddani leczeniu antagonistami LHRH mogą podczas trwania badania klinicznego kontynuować terapię. Jednakże, jeśli zajdzie konieczność modyfikacji schematu terapeutycznego (zmiana dawki, tymczasowe odstawienie, zmiana leku anty LHRH) powinni zostać wykluczeni z dalszego udziału w badaniu klinicznym.</p>
Okres leczenia: mediana (zakres)	<p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia progresji choroby, • wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, • wycofania pacjenta z udziału w badaniu na podstawie decyzji personelu medycznego, • wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta. <p>Badanie w toku.</p> <p>Podczas przeprowadzania analizy (13 październik 2013 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR 2 mg/kg Q3W: 9 cykli leczenia (1–20); okres leczenia 188,0 dni (1,0–402,0); • PEMBR 10 mg/kg Q3W: 9,5 cykli leczenia (1–19); okres leczenia 185,5 dnia (1,0–378,0).
Okres obserwacji: mediana	<p>Badanie w toku.</p> <p>Podczas przeprowadzania analizy (13 październik 2013 r.) mediana okresu obserwacji wynosiła 8 mies. (IQR 7–10) dla wszystkich analizowanych pacjentów. Leki badane przyjmowało nadal 39% pacjentów z grupy PEMBR 2 mg/kg oraz 45% pacjentów z grupy PEMBR 10 mg/kg.</p>
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Brak danych
I punkt końcowy	ORR
Randomizacja (1 pkt)	Randomizacja, w celu otrzymania ostatecznego rozdziału pacjentów 1:1 do dwóch grup badanych, przeprowadzona komputerowo.
Ukrycie kodu randomizacji	Brak ukrycia kodu randomizacji. Po ukończeniu oceny kryteriów włączenia i randomizacji, Sponsor przydzielał unikatowy kod dla każdego pacjenta i następnie przekazywał go do Centrów przeprowadzających badanie.
Zaślepienie (0 pkt.)	Badanie otwarte (<i>open-label</i>)
Analiza wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: populacja FAS • PFS, OS: populacja APaT <p>Bezpieczeństwo: populacja APaT</p> <p>Populacja FAS obejmowała pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego (<i>baseline</i>) posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego.</p> <p>Populacja APaT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.</p>

Robert 2014 (KEYNOTE-001), pacjenci uprzednio leczeni IPI

Utrata z badania (1 pkt)	<p>Badanie w toku (data przeprowadzania analizy 13 październik 2013 r.) TAK; przyczyny utraty pacjentów z badania opisano prawidłowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR 2 mg/kg Q3W (89 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> ○ utrata w czasie <i>follow-up</i>: 1%, ○ przerwanie terapii ogółem: 60% (progresja choroby: 38%, AE: 14%, decyzja lekarza: 3%, wycofanie zgody: 2%, naruszenie protokołu: 2%), ○ nadal przyjmujący leki badane: 39%, • PEMBR 10 mg/kg Q3W (84 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> ○ utrata w czasie <i>follow-up</i>: 1%, ○ przerwanie terapii ogółem: 54% (progresja choroby: 30%, AE: 20%, decyzja lekarza: 1%, wycofanie zgody: 2%), ○ nadal przyjmujący leki badane: 45%.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Merck Sharp and Dohme
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności (ORR, CR, PR, SD, PD, PFS, OS); • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE); • ocena farmakokinetyki PEMBR.

RECIST – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

b) Wartości podwyższone rozumiano jako stężenie wyższe o jeden poziom w porównaniu z wartością górnego zakresu ULN.

Brak pełnej publikacji (KEYNOTE-001), populacja uprzednio nieleczona IPI

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie I fazy w układzie grup równoległych (NCT01295827).

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR (MK-3475, pembrolizumab) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, nieleczonych uprzednio ipilimumabem.

Badanie było w toku podczas publikacji wyników, które zostały zebrane do dnia 18 października 2013 roku.

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzony histologicznie i cytologicznie czerniak o postępującym, zlokalizowanym przebiegu lub przerzutowy, który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego; 3) brak uprzedniego leczenia ipilimumabem; 4) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany o wymiarach 10 mm w płaszczyźnie osiowej lub 15 mm w węzłach chłonnych (pomiar w osi krótkiej), określonych wg kryteriów RECIST 1.1 i na podstawie tomografii komputerowej lub metodą rezonansu magnetycznego; 5) stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) wyniki badań laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$, Hb ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ -krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$ -krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej \leq ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu $> 1,5$ -krotna wartość ULN; stężenie AST i ALT $\leq 2,5$ -krotnej wartości ULN lub ≤ 5 -krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; czas częściowej tromboplastyny po aktywacji $\leq 1,5$ -krotnej wartości ULN; 7) negatywny wyn k próby ciąży w testach moczu lub surowicy; 8) kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet niemiesiączkujących od > 2 lat, po histerektomii/ wycięciu jajników, lub chirurgicznie wysterylizowanych), stosujące 2 skuteczne metody antykoncepcji (2 metody mechaniczne lub 1 hormonalną i 1 mechaniczną) lub wstrzymujące się od aktywności heteroseksualnej w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego; 9) mężczyźni stosujący skuteczne metody antykoncepcji w okresie od pierwszej wizyty do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego.

Brak pełnej publikacji (KEYNOTE-001), populacja uprzednio nieleczonej IPI

Kryteria wykluczenia

1) więcej niż 2 uprzednie terapie systemowe; 2) zdiagnozowany czerniak tęczówki; 3) chemioterapia, terapia radiacyjna lub biologiczna w obrębie 4 tyg. przed przyjęciem dawki leku badanego; 4) brak ustąpienia AE do poziomu 1 wg CTCAE związanych z uprzednią terapią przeciwnowotworową przyjmowaną co najmniej 4 tyg. wcześniej; 5) obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym preparat leczniczy lub technologię medyczną w okresie 30 dni przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku badanego; 6) prawdopodobna konieczność przeprowadzenia innej systemowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej w okresie trwania badania klinicznego; 7) przewlekła systemowa terapia steroidami lub jakiegokolwiek inne leczenie immunosupresyjne; 8) czynniki zwiększające ryzyko perforacji jelita (ostre zapalenie uchyłków, ropień w jamie brzusznej, niedrożność przewodu pokarmowego, zrakowacenie jamy brzusznej) w historii choroby; 9) hematologiczne nowotwory złośliwe, pierwotny guz lub mięsak mózgu lub inne guzy lite w historii choroby, chyba że zostały poddane terapii, która umożliwiła wyleczenie i nie doszło do wystąpienia objawów w ostatnich 5 latach (z wyłączeniem nowotworu poddanego leczeniu w ramach badania klinicznego oraz nowotworów poddanych skutecznej i całkowitej resekcji: rak płaskonabłonkowy skóry, powierzchniowe postacie raka pęcherza moczowego, rak szyjki macicy *in situ*); 10) obecność przerzutów do CNS i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych, z wyjątkiem sytuacji, gdy i) uprzednio leczone przerzuty do mózgu są nieaktywne w obrębie 8 tyg. przed planowanym przyjęciem leku badanego, ii) brak terapii steroidami; 11) ostra reakcja nadwrażliwości na leczenie innym przeciwciałem monoklonalnym; 12) występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna, z wyjątkiem bielactwa nabytego, astmy lub atopii wieku dziecięcego; 13) wcześniejsze leczenie innymi lekami anty PD-1 lub przeciwciałami skierowanymi przeciwko innym immuno-regulującym receptorom lub mechanizmom; 14) trwająca infekcja wymagająca leczenia; 15) infekcja HIV, HCV lub HBV; 15) klinicznie istotna choroba, stan fizjologiczny lub nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych mająca potencjalny wpływ na interpretację wyników badania, uczestnictwo pacjenta w badaniu lub mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu wg oceny lekarza prowadzącego; 16) zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji, mające wpływ na kwalifikację i udział w badaniu; 17) regularne, w tym „rekreacyjne”, zażywanie niedozwolonych narkotyków lub uzależnienie od substancji, w tym alkoholu, w ostatnim roku; 18) objawowe wodobrzusze lub wysięk opłucnowy (w wyjątkiem pacjentów w stabilnym stanie i przyjmujących leczenie skierowane przeciwko tym schorzeniom, jak torakocenteza lub paracenteza); 19) kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę lub mężczyźni planujący ojcostwo w czasie pokrywającym się z okresem trwania badania klinicznego.

POPULACJA		2 mg/kg mc. Q3W	10 mg/kg mc. Q3W
Liczba pacjentów w grupie		51	52
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		60 (35–80)	60 (26–78)
Płeć (odsetek mężczyzn)		63%	60%
Status ECOG (odsetek pacjentów)	0	80%	89%
	1	20%	12%
Mutacja BRAF (% pacjentów)	TAK	39%	31%
	NIE	61%	69%
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	TAK	2%	10%
	NIE	98%	90%
Wymiar guza w punkcie początkowym <i>baseline</i> [mm] mediana (zakres)		79 (13–404)	83 (16–358)
Przerzuty (% pacjentów)	M0	20%	11%
	M1A	14%	11%
	M1B	14%	15%
	M1C	47%	61%
Liczba uprzednio stosowanych terapii (% pacjentów)	0	49%	56%
	1	29%	27%
	2	18%	13%
	≥3	4%	4%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej IPI		0%	0%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio immunochemioterapię (z wykluczeniem IPI)		25%	17%
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię		20%	17%

Brak pełnej publikacji (KEYNOTE-001), populacja uprzednio nieleczona IPI		
Odsetek pacjentów stosujących uprzednio inhibitor BRAF	20%	17%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	<p>Grupa badana PEMBR 2 mg/kg mc. (51 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 2 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).</p> <p>Grupa badana PEMBR 10 mg/kg mc. (52 pacjentów): PEMBR i.v. we wlewie przez 30 min, w dawce 10 mg/kg mc. w dniu 1. każdego cyklu, co 3 tygodnie (21 dni).</p>	
Kointerwencje	<p>Dozwolone kointerwencje niezbędne dla zachowania życia i stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi standardami opieki medycznej. Wymagana zgoda i kontrola lekarza prowadzącego oraz dokładne udokumentowanie stosowania kointerwencji (od 14 dni przed i do 30 dni po przyjęciu odpowiednio pierwszej i ostatniej dawki leku badanego).</p> <p>W okresie trwania badania klinicznego zabronione były następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH inna niż uwzględniona w protokole badania, • radioterapia, • immunoterapia, • biologiczna terapia przeciwnowotworowa, • inne niż PEMBR (MK-3475) leki eksperymentalne. <p>Stosowanie którejkolwiek z niedozwolonych terapii stanowiło podstawę do wykluczenia pacjenta z badania klinicznego.</p> <p>Pacjenci z rakiem prostaty, poddani leczeniu antagonistami LHRH mogą podczas trwania badania klinicznego kontynuować terapię. Jednakże, jeśli zajdzie konieczność modyfikacji schematu terapeutycznego (zmiana dawki, tymczasowe odstawienie, zmiana leku anty LHRH) powinni zostać wykluczeni z dalszego udziału w badaniu klinicznym.</p>	
Okres leczenia: mediana (zakres)	<p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia progresji choroby, • wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, • wycofania pacjenta z udziału w badaniu na podstawie decyzji personelu medycznego, • wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta. 	
Okres obserwacji:	Na dzień 18 października 2013 r. okres obserwacji wynosił ≥ 9 mies. dla wszystkich analizowanych pacjentów.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Brak danych	
I punkt końcowy	ORR	
Randomizacja (1 pkt)	Randomizacja, w celu otrzymania ostatecznego rozdziału pacjentów 1:1 do dwóch grup badanych, przeprowadzona komputerowo.	
Ukrycie kodu randomizacji	Brak ukrycia kodu randomizacji. Po ukończeniu oceny kryteriów włączenia i randomizacji, Sponsor przydzielał unikatowy kod dla każdego pacjenta i następnie przekazywał go do Centrów przeprowadzających badanie.	
Zaślepienie (0 pkt.)	Badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Analiza wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: populacja FAS • PFS, OS: populacja APaT <p>Bezpieczeństwo: populacja APaT</p> <p>Populacja FAS obejmowała pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego (<i>baseline</i>) posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku badanego.</p> <p>Populacja APaT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego.</p>	

Brak pełnej publikacji (KEYNOTE-001), populacja uprzednio nieleczona IPI	
Utrata z badania (0 pkt.)	bd
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	Merck Sharp and Dohme
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności (ORR, CR, PR, SD, PD, PFS, OS); • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE); • ocena farmakokinetyki PEMBR.

21.3.2. Badania włączone do porównania pośredniego

BRIM-3		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii WEM oraz DTIC wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją genu BRAF V600.		
Kryteria włączenia		
1) wiek ≥ 18 lat; 2) wcześniej nielezione, nieoperacyjne stadium IIIC lub IV czerniaka; 3) obecność mutacji BRAF V600E 4) oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; 5) stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) niezaburzona czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego;		
Kryteria wykluczenia		
1) wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry i raka szyjki macicy); 2) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (z wyjątkiem przerzutów wyleczonych ≥ 3 miesiące wcześniej bez oznak progresji i konieczności kontynuowania leczenia gl kokortykosteroidami); 3) inne równoległe leczenie przeciwnowotworowe;		
POPULACJA	WEM	DTIC
Liczebność grup	337	338
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	56 (21–86)	52 (17–86)
Płeć (odsetek mężczyzn)	59%	54%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	68%
	1	32%
Podwyższone stężenie LDH (% pacjentów)	58%	58%
Przerzuty (% pacjentów)	M0	bd
	M1	94% ^a
	M1A	10%
	M1B	18%
	M1C	66%
Stadium nieoperacyjne IIIC	6%	4%
Mutacja BRAF V600 (%) ^b	V600E	99,7% ^c
Przerzuty do mózgu (%)	0%	0%
Liczba uprzednio stosowanych terapii systemowych (%)	0 linii	100%
	≥ 1 linia	0%

BRIM-3	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • WEM (960 mg doustnie 2 razy dziennie) • DTIC (1000 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie)
Kointerwencje	• Środki przeciwwymiotne oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
Okres leczenia:	Do momentu progresji choroby.
Okres obserwacji:	<p>• Analiza pośrednia: Grupa WEM: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 3,8 miesiąca, Grupa DTIC: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 2,3 miesiąca.</p> <p>Pomiarów dokonywano co 3 tygodnie. Oceny wielkości nowotworu dokonano na początku badania w 6 i 12 tygodniu badania oraz następnie dokonywano co 9 tygodni. Bezpieczeństwo terapii monitorowano do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>Analizę pośrednią planowano po wystąpieniu 50% zgonów (co stanowiło 98 zgony) z założonej ilości do przeprowadzenia analizy końcowej. Dane zbierano do 30 grudnia 2010 roku.</p> <p>• Analiza końcowa: Grupa WEM: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 12,5 miesiąca, Grupa DTIC: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 9,5 miesiąca.</p> <p>Analizę końcową planowano po wystąpieniu 196 zgonów. Dane zbierano do 1 lutego 2012 roku.</p>
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	OS, PFS
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja 1:1 za pomocą IVRS (ze stratyfikacją ze względu na: 1) stadium choroby; 2) rejon geograficzny; 3) stan wg. ECOG (0 vs 1), 4) poziom LDH (normalny lub podwyższony).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (0 pkt)	Brak
Analiza wyników	Skuteczność (ITT) Bezpieczeństwo (mITT; populacja pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku) ^d
Utrata z badania (1 pkt)	<p>TAK; opis prawidłowy Grupa WEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 99% zrandomizowanych pacjentów otrzymała badaną terapię, • <1% nie otrzymała leczenia wynikającego z randomizacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ z powodu niskiego poziomu hemoglobiny na początku badania, ○ z powodu błędnej randomizacji, pacjent ten nie miał mutacji genu BRAF, <p>Grupa DTIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 86% zrandomizowanych pacjentów otrzymała badaną terapię, • 14% nie otrzymała leczenia wynikającego z randomizacji, <ul style="list-style-type: none"> ○ 6% z powodu wycofania zgody na badanie, ○ 5% z powodu odmowy leczenia, ○ <1% z innego powodu, ○ 1% z powodu progresji, ○ <1% z powodu zdiagnozowania niemierzalnego guza, ○ <1% z powodu otrzymania WEM zamiast DTIC. <p>17% pacjentów zrandomizowanych (dla obydwu grup łącznie) zmarło do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej. 59% pacjentów zrandomizowanych (dla obydwu grup łącznie) zmarło do czasu przeprowadzenia analizy końcowej.</p> <p>Analiza pośrednia (AE): Grupa WEM: u 38% pacjentów leczonych obniżono dawkę leku lub zaprzestano leczenia z</p>

BRIM-3	
	powodu AE; Grupa DTIC: u16% pacjentów leczonych obniżono dawkę leku lub zaprzestano leczenia z powodu AE. Analiza końcowe (AE): Grupa WEM: 7% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu AE; Grupa DTIC: 2% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu AE.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Hoffmann–La Roche
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • odpowiedź na leczenie (CR, PR, BOR, RR) • czas odpowiedzi na leczenie (DoR), czas wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) • bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE)

a) Obliczenia własne.

b) W publikacji głównej prezentującej wyniki dla analizy pośredniej podano odsetki pacjentów z mutacją BRAF V600E na podstawie przeprowadzonego testu cobas. W publikacji dodatkowej prezentującej dane z analizy końcowej podano odsetki pacjentów z mutacją BRAF V600E, K oraz D. Ocena mutacji wśród pacjentów badania została przeprowadzona retrospektywnie przy użyciu metody Sanger/454. Przy użyciu tej metody udało się potwierdzić dany typ mutacji tylko u 657 spośród 675 pacjentów (97%) poddanych randomizacji (łącznie pacjenci otrzymujący WEM i DTIC). 598/657 pacjentów (91%) miało mutację BRAF V600E pacjentów w grupie DTIC), 57/657 pacjentów (9%) miało mutację BRAF V600K, 2/657 (<1%) miało mutację BRAF V600D (pacjenci grupy DTIC);

c) 1/337 pacjentów grupy WEM (0,30%) nie otrzymał leczenia z powodu błędnej randomizacji, pacjent ten nie miał mutacji genu BRAF V600E;

d) 1 pacjent z grupy DTIC, który był leczony przez pomyłkę WEM w ocenie AE został zaliczony do grupy WEM.

BOR – najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DoR – czas odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat analysis*); IVRS – interaktywny system rozpoznawania głosu (ang. *Interactive Voice Response System*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); RR – wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*); TTR – czas wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*);

Hersh 2011		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IPI oraz IPI + DTIC wśród pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym czerniakiem nieleczonych uprzednio CTH.		
Kryteria włączenia		
1) wiek ≥ 18 lat; 2) histologiczna diagnoza nieoperacyjnego, przerzutowego czerniaka; 3) progresja choroby zgodna z definicją RECIST; 4) obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany; 5) oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni; 6) zakończone uprzednie leczenie czerniaka ≥ 4 tygodni przed włączeniem do badania;		
Kryteria wykluczenia		
1) wcześniejsza chemioterapia, leczenie lekami immunosupresyjnymi, immunoterapia szczepionkami lub terapia p/ciałami anti-CTLA-4; 2) rozpoznanie innego nowotworu/zmiany złośliwej; 3) historia lub kliniczne dowody występowania choroby autoimmunologicznej; 4) leczenie środkami chemioterapeutycznymi w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem chemioterapii regionalnej/miejscowej); 5) czynne zakażenie wymagające leczenia; 6) przewlekłe WZW typu B lub C; 7) HIV;		
POPULACJA	IPI	IPI + DTIC
Liczebność grup	37	35
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	66 (25–82)	60 (27–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)	57%	74%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	bd
	1	bd
Podwyższone stężenie LDH (% pacjentów)	27%	22%
Przerzuty (% pacjentów)	M1	100% ^a
	M1A	22%
	M1B	22%
	M1C	57%
		97% ^a
		17%
		34%
		46%

Hersh 2011			
	inny	0%	3%
Obecna mutacja BRAF V600 (%)		bd	bd
Przerzuty do mózgu (%)		bd	bd
Liczba uprzednio stosowanych terapii systemowych (%)	0 linii	100%	100%
	≥1 linia	bd	bd
Rodzaj wcześniej stosowanej terapii	Lek nie będący chemioterapeutykami	57%	46%
	Immunoterapia	51%	40 %
	Leczenie alternatywne/terapia ziołami	8%	11%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • IPI (3 mg/kg) co 4 tygodnie 4 dawki. • IPI (3 mg/kg) co 4 tygodnie 4 dawki + DTIC (250 mg/m²/dzień) przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie, maksymalnie przez 6 cykli. <p>Pacjenci których choroba uległa progresji po zastosowaniu IPI w monoterapii mogli przechodzić do grupy IPI + DTIC.</p>		
Kointerwencje	Bd		
Okres leczenia:	Grupa IPI: max. czas trwania leczenia: 16 tygodni (4 miesiące). Grupa IPI + DTIC: max. czas trwania leczenia 18 tygodni (4,5 miesiąca).		
Okres obserwacji:	Grupa IPI: max. czas trwania leczenia: 4 miesiące; mediana okresu follow-up wynosząca 16,4 miesiąca. Grupa IPI + DTIC: max. czas trwania leczenia 4,5 miesiąca; mediana okresu follow-up wynosząca 20,9 miesiąca.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
I ^o punkt końcowy	ORR (CR lub PR), analiza bezpieczeństwa		
Randomizacja (1 pkt)	TAK; brak opisu metody randomizacji		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (0 pkt)	Brak		
Analiza wyników	<p>Skuteczność (mITT; populacja, którą poddano randomizacji oraz która przyjęła przynajmniej jedną dawkę leku/lub częściową dawkę leku).</p> <p>Bezpieczeństwo (mITT; populacja którą poddano randomizacji oraz która przyjęła przynajmniej jedną dawkę leku/lub częściową dawkę leku oraz dodatkowo 2 pacjentów którzy nie spełnili kryteriów włączenia protokołu i byli leczeni w ramach programu compassionate-use</p>		
Utrata z badania (1 pkt)	TAK; opis prawidłowy Grupa IPI: <ul style="list-style-type: none"> • 8% nie otrzymało leczenia wynikającego z randomizacji, <ul style="list-style-type: none"> ○ 5% z powodu progresji choroby, ○ 3% z powodu wycofania zgody na badanie przez pacjenta, • 30% ukończyło początkowy cykl leczenia, • 84% zaprzestało leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3% z powodu AE, ○ 5 % z powodu wycofania zgody na badanie, ○ 68% z powodu progresji choroby, ○ 3% z powodu zgonu, ○ 5% z innego powodu, 		

Hersh 2011

- 35% zmieniło schemat leczenia IPI na IPI + DTIC:
 - 0% ukończyło cykl leczenia IPI + DTIC,
 - 35% zaprzestało leczenia IPI + DTIC:
 - 30% z powodu progresji choroby,
 - 3% z powodu wycofania zgody na badanie,
 - 3% z innego powodu;

Grupa IPI + DTIC:

- 3% nie otrzymało leczenia wynikającego z randomizacji, u tego pacjenta choroba uległa szybkiej progresji,
- 46% ukończyło początkowy cykl leczenia,
- 57% zaprzestało leczenia:
 - 9% z powodu AE,
 - 43% z powodu progresji choroby,
 - 3% z powodu zgonu,
 - 3% z innego powodu.

Dodatkowo podano informacje:

- cały cykl leczenia IPI (4 dawki) został zakończony u 27/72 (38%), leczonych pacjentów, w tym 11/37 (30%) z grupy IPI oraz 16/35 (46%) z grupy IPI + DTIC,
- 13 spośród pacjentów grupy IPI (35%) zmieniono schemat na ten grupy IPI + DTIC, 4 z nich (11%) otrzymało wszystkie 4 dawki IPI, 1 z nich (3%) otrzymał wszystkie 6 cykli leczenia DTIC (tj. 27 dawek), 11/13 pacjentów zaprzestało leczenia z powodu progresji choroby (30%)

Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb Co.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • OS • odpowiedź na leczenie (BOR, BORR, ORR, CR, PR, PD, stabilizacja choroby) • kontrola choroby (DCR) • bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE, SAE, irAE) • farmakokinetyka IPI vs IPI ± DTIC • poziom poszczególnych subpopulacji limfocytów (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+CD25+, CD8+CD25+, CD4+HLA-DR+, CD8+HLA-DR+)

a) Obliczenia własne.

BOR – najlepsza całościowa odpowiedź (ang. *best overall response*); BORR – wskaźnik najlepszej całkowitej odpowiedzi (ang. *best overall response rate*), jest to odsetek pacjentów z potwierdzonym CR lub PR; CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*), jest to odsetek pacjentów z CR lub PR lub stabilizacją choroby; irAE – AE związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related AE*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); RECIST – ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*);

Robert 2011

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie-zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IPI + DTIC oraz terapii DTIC + placebo wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym czerniakiem.

Kryteria włączenia

- 1) wiek ≥ 18 lat; 2) uprzednio nielezione stadium III (nieoperacyjne) lub stadium IV czerniaka; 3) obecność mierzalnych zmian;
- 4) stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) oczekiwana długość życia ≥ 16 tygodni.

Kryteria wykluczenia

- 1) uprzednio leczone stadium przerzutowe choroby (z wyjątkiem uprzedniego stosowania terapii adjuwantowej);
- 2) towarzyszące leczenie lekami immunosupresyjnymi; 3) długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów (z wyjątkiem stosowania ich w celu przeciwdziałania AE w trakcie trwania badania); 4) występowanie przerzutów do mózgu (potwierdzone obrazowo); 5) rozpoznanie czerniaka gałki ocznej, czerniaka śluzówki lub choroby autoimmunologicznej;

POPULACJA	IPI + DTIC	DTIC + PLC
Liczebność grup	250	252
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	57,5 (bd)	56,4 (bd)
Płeć (odsetek mężczyzn)	61%	59%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	71%

Robert 2011			
	1	29%	29%
Podwyższone stężenie LDH (% pacjentów)		37%	44% ^a
Przerzuty (% pacjentów)	M0	2%	3%
	M1	98% ^b	97% ^b
	M1A	15%	17%
	M1B	26%	25%
	M1C	57%	55%
Obecna mutacja BRAF V600 (%)		bd	bd
Przerzuty do mózgu (%)		0%	0%
Liczba uprzednio stosowanych terapii systemowych (%)	0 linii	100%	100%
	≥1 linia	0%	0%
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (%)		26%	27%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	<p>Faza podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI (10 mg/kg) + DTIC (850 mg/m² pc.) • DTIC (850 mg/m² pc.) + PLC; <p>Faza podtrzymująca (po 24 tygodniu terapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI co 12 tygodni vs PLC co 12 tygodni (do momentu progresji choroby, wystąpienia toksycznych efektów terapii, zakończenia badania). 		
Kointerwencje	Ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów w celu przeciwdziałania AE w trakcie trwania badania		
Okres leczenia:	<p>Faza podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI + DTIC: do 22 tyg. vs DTIC + PLC: do 22 tyg. • IPI i DTIC były podawane w 1,4,7,10 tygodniu badania, a następnie wyłącznie DTIC co 3 tygodnie do 22 tygodnia terapii; • Zaprzestano leczenia w momencie gdy toksyczne efekty związane z przyjmowaną terapią lub progresja choroby zostały odnotowane między 12 a 24 tygodniem leczenia. <p>Faza podtrzymująca (po 24 tygodniu terapii) trwała do wystąpienia AE, progresji choroby lub zakończenia badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci po leczeniu fazy podstawowej, którzy w 24 tygodniu mieli stabilną chorobę lub pacjenci z obiektywną/pozytywną odpowiedzią na leczenie bez AE wpływających na zmniejszenie dawki leku otrzymywali IPI lub PLC co 12 tygodni w okresie późniejszym w ramach terapii podtrzymującej. 		
Okres obserwacji:	<p>Okres obserwacji zarówno dla grupy IPI + DTIC jak i dla grupy DTIC + PLC mieścił się w zakresie 36,6–54 mies.^c</p> <p>Oceny wielkości nowotworu dokonano na początku badania oraz w 12 tygodniu terapii, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w 16,20,24 tygodniu terapii, następnie co 6 tygodni do 48 tygodnia terapii – wśród pacjentów, u których choroba nie uległa progresji, • co 12 tygodni – wśród pacjentów, u których choroba nie uległa progresji oraz którzy pozostali w badaniu po 48 tygodniu terapii, • u pacjentów z progresją choroby, którzy włączono do fazy follow-up przeprowadzano 2 dodatkowe pomiary jako standard opieki. <p>Bezpieczeństwo terapii monitorowano od daty podania pierwszej dawki do 70 dni (10 tygodni) po podaniu ostatecznej dawki.</p> <p>Dostępna jest dodatkowo analiza przeprowadzona po przynajmniej 5-letnim follow-up. Do czasu jej przeprowadzenia zmarło 79,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy IPI + DTIC oraz 90,1% pacjentów zrandomizowanych do grupy DTIC + PLC.</p>		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		

Robert 2011	
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
I° punkt końcowy	OS ^d
Randomizacja (1 pkt)	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: 1) stadium choroby, 2) miejsce badania, 3) stan wg. ECOG
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (1 pkt)	TAK, podwójne zaślepienie
Analiza wyników	Skuteczność (ITT) Bezpieczeństwo (mITT; populacja pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (1 pkt)	<p>TAK; opis prawidłowy Grupa IPI + DTIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37% otrzymało 4 dawki ipilimumabu, • 17% otrzymało przynajmniej jedną dawkę leczenia podtrzymującego, • 46% zaprzestało leczenia z powodu progresji choroby, • 89/247 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku (36%) zaprzestało leczenia z powodu AE, • 85/247 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku (34%) zaprzestało leczenia z powodu AE związanych z terapią indukującą, • 9% otrzymujących terapię podtrzymującą zaprzestało leczenia po otrzymaniu leczenia w fazie podtrzymującej. <p>Grupa DTIC + PLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 65% otrzymało 4 dawki placebo • 21% otrzymało przynajmniej jedną dawkę leczenia podtrzymującego, • 77% zaprzestało leczenia z powodu progresji choroby, • 10/251 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku (4%) zaprzestało leczenia z powodu AE związanych z terapią indukującą, • 0% otrzymujących terapię podtrzymującą zaprzestało leczenia po otrzymaniu leczenia w fazie podtrzymującej.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • odpowiedź na leczenie (BOR, CR, PR, PD, stabilizacja choroby) • bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE, irAE, AE o podłożu immunologicznym (immune-mediated AE))

a) Dodatkowo 0,8% pacjentów z nieznanym poziomem LDH.

b) Obliczenia własne.

c) Okres 36,6 miesięcy liczono od 1 wizyty ostatniego włączonego do badania pacjenta do ostatniej wizyty przeprowadzonej podczas badania, a okres 54 miesięcy liczono od 1 wizyty pierwszego włączonego do badania pacjenta do ostatniej wizyty przeprowadzonej podczas badania.

d) Początkowo I° punktem końcowym był PFS, zmieniono go na OS.

BOR – najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); irAE – AE związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related AE*); ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat analysis*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PLC – placebo; PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*);

BREAK-3

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii DAB oraz DTIC wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym czerniakiem z mutacją genu BRAF V600E

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) wcześniej nieleczony, nieoperacyjny stadium III lub IV czerniaka; 3) brak wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej zaawansowanego i przerzutowego czerniaka (z wyjątkiem stosowania IL-2); 4) obecność mutacji BRAF V600E; 5) stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) niezaburzona czynność wątroby, nerek, serca i układu krwiotwórczego

Kryteria wykluczenia

BREAK-3

1) leczenie chirurgiczne, radioterapia lub immunoterapia w okresie 4 tygodni przed planowanym udziałem w badaniu klinicznym; 2) infekcja HIV; 3) niedobór G-6-PD; 4) nowotwory złośliwe w przebiegu ostatnich 5 lat w historii choroby; 5) przerzuty do mózgu (z wyjątkiem przerzutów nieaktywnych przez co najmniej 3 miesiące po zabiegu chirurgicznym lub radiochirurgii stereotaktycznej); 6) skorygowany odstęp QT \geq 480 ms, ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa, wprowadzenie stentu, zaburzenia rytmu serca (inne niż arytmie zatokowe) występujące w przebiegu 24 tygodni przed planowanym przyjęciem leków badanych; 7) zaburzenia morfologii zastawki serca stopnia \geq II w echokardiografii, lub potwierdzona obecność przerzutów do serca;

POPULACJA		DAB	DTIC
Liczebność grup		187	63
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		53 (22–93)	50 (21–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)		60%	59%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0	66%	70%
	\geq 1	33%	25%
	Nieznany	<1%	5%
Podwyższone stężenie LDH (% pacjentów) ^a		36%	30%
Przerzuty (% pacjentów)	M0	3%	2%
	M1	97% ^b	98% ^b
	M1A	12%	16%
	M1B	18%	19%
	M1C	66%	63%
Obecna mutacja BRAF V600	V600E	100%	100%
Przerzuty do mózgu (%)		0%	0%
Liczba uprzednio stosowanych terapii systemowych (%)	0 linii	100%	100%
	\geq 1 linia	0%	0%
Rodzaj wcześniej stosowanej terapii	Immunoterapia	28%	24%
	Radioterapia	20%	16%
	Biologiczna terapia adjuwantowa (przeciwciała monoklonalne, szczepionki)	2%	5%
	Chemioterapia adjuwantowa	<1%	6%

INTERWENCJA

Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • DAB (150 mg doustnie 2 razy dziennie) • DTIC (1000 mg/m² pc. dożylnie co 3 tyg.) Pacjenci z grupy DTIC mogli przejść do grupy DAB po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję oceniającą. Do 19 grudnia 2011 roku 24 pacjentów zmieniło schemat terapeutyczny z DTIC na DAB.
Kointerwencje	Bd
Okres leczenia:	<ul style="list-style-type: none"> • Do momentu progresji choroby, zgonu, zakończenia przyjmowania leków lub wycofania zgody na badanie. • Do momentu wystąpienia AE w stopniu 4. uznanych za związane z leczeniem DEB • Do momentu wystąpienia AE w stopniu 3–4, które po krótkotrwałym odstawieniu leczenia i/lub redukcji dawki nie ustąpiły lub uległy złagodzeniu do stopnia 2. w przebiegu 2 tyg. w grupie leczonej DTIC • Do momentu nawrotu hematologicznych AE w stopniu 4. w grupie DTIC po krótkotrwałym odstawieniu leczenia.

BREAK-3

Podczas analizy pośredniej na danych zebranych do 19 grudnia 2011 roku:
Mediana okresu leczenia wyniosła 4,9 mies. (zakres 0–9,9)

Zgodnie z uaktualnieniem informacji na temat badania dotyczącym stanu na grudzień 2012 roku:

Grupa DAB: mediana okresu follow-up wyniosła 15,2 mies.^d

Grupa DTIC: mediana okresu follow-up wyniosła 12,7 mies.^d

Okres obserwacji:

Oceny wielkości nowotworu dokonano na początku badania (*baseline*) oraz w 6. oraz 12. tyg. terapii, a następnie co każde 9 tyg. zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1. Bezpieczeństwo terapii monitorowano do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki leku lub do czasu ustąpienia lub stabilizacji trwających zdarzeń niepożądanych. zdarzenia niepożądane oceniano wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority
Io punkt końcowy	PFS
Randomizacja (2 pkt)	TAK, randomizacja 3:1 za pomocą IVRS ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby (III vs M1a vs M1b vs M1C).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (0 pkt)	Brak
Analiza wyników	Skuteczność (ITT) Bezpieczeństwo (mITT, populacja pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (1 pkt)	<p>TAK; opis prawidłowy</p> <p>Grupa DAB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% zrandomizowanych pacjentów otrzymało badaną terapię, • 43% pacjentów zaprzestało leczenia do momentu zbierania danych: <ul style="list-style-type: none"> ○ 35% z powodu progresji choroby, ○ 3% z powodu AE, ○ 2% z powodu decyzji badacza ○ 3% z powodu wycofania zgody na udział w badaniu • 57% otrzymywało dalej badaną terapię w momencie zakończenia zbierania danych, • 11% zmarło, <p>Grupa DTIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 94% zrandomizowanych pacjentów otrzymało badaną terapię, • 44% zrandomizowanych pacjentów zmieniło schemat leczenia z DTIC na DAB • 73% pacjentów zaprzestało leczenia do momentu zbierania danych^b: <ul style="list-style-type: none"> ○ 38% z powodu zmiany schematu leczenia z DTIC na DAB, ○ 6% z powodu zmiany schematu leczenia z DTIC na DAB, która doprowadziła do zgonu, ○ 8% z powodu zgonu, ○ 2% z powodu wycofania zgody na badanie po otrzymaniu DAB, ○ 2% z powodu utraty w okresie obserwacji, ○ 18% nadal poddanych obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych, • 22% otrzymywało dalej badaną terapię do momentu zakończenia zbierania danych • 14% zmarło.
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	GlaxoSmithKline
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • OS, • PFS • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, PD, stabilizacja choroby) • czas odpowiedzi na leczenie (DOR) • jakość życia w skali EORTC QLQ-C30 • bezpieczeństwo i toksyczność terapii (AE, SAE)

a) Wartości podwyższone rozumiano jako stężenie wyższe o jeden poziom w porównaniu z wartością górnego zakresu ULN.

b) Obliczenia własne.

c) Uwzględnia również 1 pacjenta zrandomizowanego do grupy DTIC, który otrzymał jedynie DAB i który pozostał w obserwacji do momentu zakończenia zbierania danych.

d) Mediana *follow-up* podana do momentu aktualizacji danych tj. do grudnia 2012 roku. Dane pochodzące z doniesienia konferencyjnego: An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM); przedstawionego na 2013 ASCO Annual Meeting
 G-6-PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa (ang. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*/glucose-6-dehydrogenase)

21.4. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa, I oraz II linia leczenia, pacjenci uprzednio nieleczeni ipilimumabem

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI z badania KEYNOTE-006 dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) i uprzednio leczonych, ale terapią nieobejmującą IPI (II linia leczenia).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 83.

Zdarzenia niepożądane w stopniach 3.–5. uznane za związane z leczeniem raportowane u pacjentów danych grup dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Zmęczenie	1/277 (≤1%)	3/256 (1%)	RR = 0,31 [0,03; 2,94]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Biegunka	3/277 (1%)	8/256 (3%)	RR = 0,35 [0,09; 1,29]	RD = -0,02 [-0,04; 0,004]	S
Wysypka	0/277 (0%)	2/256 (1%)	RR = 0,18 [0,01; 3,83]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Świąd	0/277 (0%)	1/256 (≤1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,53]	RD = -0,004 [-0,01; 0,01]	S
Oslabienie	0/277 (0%)	2/256 (1%)	RR = 0,18 [0,01; 3,83]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Nudności	1/277 (≤1%)	1/256 (≤1%)	RR = 0,92 [0,06; 14,70]	RD = -0,0003 [-0,01; 0,01]	S
Ból stawów	1/277 (≤1%)	2/256 (1%)	RR = 0,46 [0,04; 5,07]	RD = -0,004 [-0,02; 0,01]	S
Bielactwo nabyte	0/277 (0%)	0/256 (0%)	ND	ND	ND
Zapalenie okrężnicy*	5/277 (2%)	16/256 (6%)	RR = 0,29 [0,11; 0,78]	NNT = 23 [13; 92]	S

gwiazdką * oznaczono dane zaprezentowane w suplemencie do publikacji Robert 2015 przyjmując kryterium występowania danych AE u ≥2% pacjentów danych grup; pozostałe dane pochodzą z publikacji głównej Robert 2015 (bez ograniczeń)

Tabela 84.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Niedoczynność tarczycy	24/277 (9%)	5/256 (2%)	RR = 4,44 [1,72; 11,45]	NNH = 14 [9; 33]	S
Nadczynność tarczycy	9/277 (3%)	6/256 (2%)	RR = 1,39 [0,50; 3,84]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	S
Zapalenie okrężnicy	10/277 (4%)	21/256 (8%)	RR = 0,44 [0,21; 0,92]	NNT = 22 [12; 174]	S
Zapalenie wątroby	5/277 (2%)	3/256 (1%)	RR = 1,54 [0,37; 6,38]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	S
Zapalenie przysadki mózgowej	2/277 (1%)	6/256 (2%)	RR = 0,31 [0,06; 1,51]	RD = -0,02 [-0,04; 0,005]	S
Zapalenie płuc (uogólnione)	5/277 (2%)	1/256 (≤1%)	RR = 4,62 [0,54; 39,29]	RD = 0,01 [-0,003; 0,03]	S
Cukrzyca typu I	1/277 (0,4%)	0/256 (0%)	RR = 2,77 [0,11; 67,77]	RD = 0,004 [-0,01; 0,01]	S
Zapalenie błony naczyniowej oka	3/277 (1%)	0/256 (0%)	RR = 6,47 [0,34; 124,67]	RD = 0,01 [-0,003; 0,03]	S
Zapalenie mięśni	2/277 (1%)	1/256 (≤1%)	RR = 1,85 [0,17; 20,26]	RD = 0,003 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie nerek	1/277 (≤1%)	1/256 (≤1%)	RR = 0,92 [0,06; 14,70]	RD = -0,0003 [-0,01; 0,01]	S

Tabela 85.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w stopniach 3.–5. dla porównania PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W vs IPI dla populacji APaT

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Niedoczynność tarczycy	0/277 (0%)	0/256 (0%)	ND	ND	ND
Nadczynność tarczycy	0/277 (0%)	1/256 (≤1%)	RR = 0,31 [0,01; 7,53]	RD = -0,004 [-0,01; 0,01]	S
Zapalenie okrężnicy	7/277 (3%)	18/256 (7%)	RR = 0,36 [0,15; 0,85]	NNT = 23 [13; 116]	S
Zapalenie wątroby	5/277 (2%)	1/256 (≤1%)	RR = 4,62 [0,54; 39,29]	RD = 0,01 [-0,003; 0,03]	S

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Biegunka	15/178 (8%)	11/171 (6%)	RR = 1,31 [0,62; 2,77]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	S
Wysypka	21/178 (12%)	8/171 (5%)	RR = 2,52 [1,15; 5,54]	NNH = 14 [7; 70]	S
Łysienie	5/178 (3%)	24/171 (14%)	RR = 0,20 [0,08; 0,51]	NNT = 9 [6; 19]	S
Wymioty	1/178 (1%)	22/171 (13%)	RR = 0,04 [0,01; 0,32]	NNT = 9 [6; 14]	S
Ból stawów	12/178 (7%)	8/171 (5%)	RR = 1,44 [0,60; 3,44]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	S
Zaparcie	5/178 (3%)	14/171 (8%)	RR = 0,34 [0,13; 0,93]	NNT = 19 [10; 166]	S
Ból mięśni	7/178 (4%)	9/171 (5%)	RR = 0,75 [0,28; 1,96]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	S
Oslabienie	5/178 (3%)	9/171 (5%)	RR = 0,53 [0,18; 1,56]	RD = -0,02 [-0,07; 0,02]	S
Niedoczynność tarczycy	9/178 (5%)	0/171 (0%)	RR = 18,26 [1,07; 311,27]	NNH = 19 [11; 59]	S
Bielactwo nabyte	10/178 (6%)	2/171 (1%)	RR = 4,80 [1,07; 21,60]	NNH = 22 [12; 142]	S
Suchość skóry	9/178 (5%)	2/171 (1%)	RR = 4,32 [0,95; 19,72]	NNH = 25 [13; 348]	S
Trombocytopenia	2/178 (1%)	12/171 (7%)	RR = 0,16 [0,04; 0,70]	NNT = 17 [10; 57]	S
Neutropenia	1/178 (1%)	8/171 (5%)	RR = 0,12 [0,02; 0,95]	NNT = 25 [14; 131]	S
Neuropatia obwodowa	2/178 (1%)	12/171 (7%)	RR = 0,16 [0,04; 0,70]	NNT = 17 [10; 57]	S
Wysypka plamkowo-grudkowata	4/178 (2%)	0/171 (0%)	RR = 8,65 [0,47; 159,42]	RD = 0,02 [-0,002; 0,05]	S
Leukopenia	0/178 (0%)	8/171 (5%)	RR = 0,06 [0,003; 0,97]	NNT = 22 [13; 75]	S
Parestezje	1/178 (1%)	11/171 (6%)	RR = 0,09 [0,01; 0,67]	NNT = 18 [11; 50]	S
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0/178 (0%)	8/171 (5%)	RR = 0,06 [0,003; 0,97]	NNT = 22 [13; 75]	S
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w stopniu 3.					
Zmęczenie	2/178 (1%)	8/171 (5%)	RR = 0,24 [0,05; 1,11]	NNT = 29 [15; 3208]	S
Nudności	0/178 (0%)	3/171 (2%)	RR = 0,14 [0,01; 2,64]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]	S
Anemia	1/178 (1%)	9/171 (5%)	RR = 0,11 [0,01; 0,83]	NNT = 22 [13; 85]	S
Biegunka	0/178 (0%)	3/171 (2%)	RR = 0,14 [0,01; 2,64]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]	S
Łysienie	0/178 (0%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,32 [0,01; 7,81]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Wymioty	1/178 (1%)	3/171 (2%)	RR = 0,32 [0,03; 3,05]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Ból stawów	1/178 (≤1%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,96 [0,06; 15,24]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]	S
Ból mięśni	2/178 (1%)	1/171 (≤1%)	RR = 1,92 [0,18; 21,00]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Oslabienie	1/178 (≤1%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,96 [0,06; 15,24]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]	S
Trombocytopenia	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Neutropenia	0/178 (0%)	4/171 (2%)	RR = 0,11 [0,01; 1,97]	RD = -0,02 [-0,05; 0,002]	S
Neuropatia obwodowa	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Wysypka plamkowo-grudkowata	1/178 (≤1%)	0/171 (0%)	RR = 2,88 [0,12; 70,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Leukopenia	0/178 (0%)	4/171 (2%)	RR = 0,11 [0,01; 1,97]	RD = -0,02 [-0,05; 0,002]	S
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Świąd, zmniejszony apetyt, wysypka, zaparcie, niedoczynność tarczycy, bielactwo nabyte, suchość skóry, parestezje*	0/178 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND	ND
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w stopniu 4.					
Nudności	0/178 (0%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,32 [0,01; 7,81]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Wymioty	0/178 (0%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,32 [0,01; 7,81]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Trombocytopenia	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Neutropenia	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Leukopenia	0/178 (0%)	2/171 (1%)	RR = 0,19 [0,01; 3,97]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0/178 (0%)	3/171 (2%)	RR = 0,14 [0,01; 2,64]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]	S
Zmęczenie, świąd, zmniejszony apetyt, anemia, biegunka, wysypka, łysienie, ból stawów, zaparcie, ból mięśni, osłabienie, niedoczynność tarczycy, bielactwo nabyte, suchość skóry, neuropatia obwodowa, wysypka plamkowo-grudkowata, parestezje*	0/178 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND	ND

* Dla każdego z wymienionych punktów końcowych nb oraz nk wynosiły 0.

Tabela 94.
Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu dla porównania dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. vs CTH

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu dowolnego stopnia					
Niedoczynność tarczycy	11/178 (6%)	1/171 (≤1%)	RR = 10,57 [1,38; 80,97]	NNH = 17 [10; 53]	S
Nadczynność tarczycy	7/178 (4%)	0/171 (0%)	RR = 14,41 [0,83; 250,44]	NNH = 25 [14; 112]	S
Zapalenie wątroby	2/178 (1%)	1/171 (≤1%)	RR = 1,92 [0,18; 21,00]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie okrężnicy	2/178 (1%)	1/171 (≤1%)	RR = 1,92 [0,18; 21,00]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie płuc (uogólnione)	3/178 (2%)	0/171 (0%)	RR = 6,73 [0,35; 129,26]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	S
Zapalenie przysadki mózgowej	1/178 (≤1%)	0/171 (0%)	RR = 2,88 [0,12; 70,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka	0/178 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND	ND
Nadwrażliwość	1/178 (≤1%)	3/171 (2%)	RR = 0,32 [0,03; 3,05]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	S
Reakcja związana z infuzją	0/178 (0%)	1/171 (≤1%)	RR = 0,32 [0,01; 7,81]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	S
Zapalenie nerek	1/178 (≤1%)	0/171 (0%)	RR = 2,88 [0,12; 70,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	S
Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu w stopniu 3.–4.					

Tabela 102.
Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 24 tyg. wg kryteriów RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W
		n/N (%)	n/N (%)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)			
PFS	24 tyg.	26/51 (51%)	25/52 (48%)
irRC (ocena badacza)			
PFS	24 tyg.	31/51 (60%)	26/52 (50%)

Tabela 103.
Przeżycie całkowite wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)				
OS	51	NR [15; NR]	52	NR [10; NR]

Tabela 104.
Odsetki pacjentów pozostających przy życiu (OS) w 12 mies. wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W
		n/N (%)	n/N (%)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)			
OS	12 mies.	37/51 (72%)	33/52 (64%)

Tabela 105.
Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, odpowiedzią całkowitą oraz kontrolą choroby (DCR) wg kryteriów RECIST oraz irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W
	n/N (%)	n/N (%)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)		
ORR	17/45 (33%)	21/47 (40%)
CR	2/45 (4%)	2/47 (4%)
Kontrola choroby	22/45 (49%)	26/47 (55%)
irRC (ocena badacza)		
ORR	20/51 (39%)	21/52 (40%)
CR	2/51 (4%)	3/52 (6%)
Kontrola choroby	31/51 (61%)	30/52 (58%)

Tabela 106.
Długość odpowiedzi na leczenie wg oceny RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-N)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
	N	Czas w tyg. (zakres)	N	Czas w tyg. (zakres)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)				
DOR	51	NR (7–36)	52	NR (6–39)
irRC (ocena badacza)				
DOR	51	NR (12–42)	52	NR (10–39)

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Pacjenci leczeni IPI

Tabela 107.
Przeżycie wolne od progresji dla populacji APaT wg kryteriów RECIST lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W		GRADE
	N	Mediana w tyg. [95% CI]	N	Mediana w tyg. [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)							
PFS	89	22 tyg. [12; 36]	84	14 tyg. [12; 24]	HR = 0,84 [0,57; 1,23]	0,355	S
irRC (ocena badacza)							
PFS	89	31 tyg. [22; 48]	84	35 tyg. [24; NR]	HR = 1,12 [0,73; 1,72]	bd	S

Tabela 108.
Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 24 tyg. dla populacji APaT wg kryteriów RECIST 1.1 lub irRC dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
		n/N (%)		n/N (%)	
RECIST 1.1 (ocena niezależnej centralnej komisji)					
PFS	24 tyg.	40/89 (45%)		31/84 (37%)	
irRC (ocena badacza)					
PFS	24 tyg.	51/89 (57%)		48/84 (57%)	

Tabela 109.
Przeżycie całkowite wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)				
OS	89	NR [11; NR]	84	18mies. [NR; NR]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 110.

Odsetki pacjentów pozostających przy życiu (OS) w 12 mies. wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W
		n/N (%)	n/N (%)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)			
OS	12 mies.	52/89 (58%)	53/84 (63%)

Tabela 111.

Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie dla populacji FAS wg kryteriów RECIST dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W
	n/N (%)	n/N (%)
RECIST(ocena niezależnej centralnej komisji)		
ORR	21/81 (26%)	20/76 (26%)
Kontrola choroby ^a	41/81 (51%)	38/76 (50%)
CR	1/81 (1%)	1/76 (1%)
PR	20/81 (25%)	19/76 (25%)
SD	20/81 (25%)	18/76 (24%)
PD	27/81 (33%)	31/76 (41%)
Nieoceniałne ^b	13/81 (16%)	7/76 (9%)
irRC (ocena badacza)		
ORR	24/89 (27%)	27/84 (32%)
Kontrola choroby ^a	55/89 (62%)	54/84 (64%)
CR	3/89 (3%)	0/84 (0%)
PR	21/89 (24%)	27/84 (32%)
SD	31/89 (35%)	27/84 (32%)
PD	24/89 (27%)	19/84 (23%)
Brak oceny	10/89 (11%)	11/84 (13%)

FAS – populacja pacjentów, którzy w punkcie początkowym badania klinicznego (*baseline*) posiadali mierzalne zmiany nowotworowe, określone na podstawie obrazu radiologicznego przez centralną komisję oceniającą (wg kryteriów RECIST) oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego (ang. *full analysis set*)

a) Odsetek pacjentów z kontrolowaną chorobą uwzględniał tych pacjentów, u których obserwowano stabilną chorobę, całkowitą odpowiedź lub częściową odpowiedź na leczenie.

b) Brak obrazowania (skany CT, zdjęcia radiologiczne) lub obrazowanie w zbyt niskiej jakości do przeprowadzenia wiarygodnej oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 112.

Długość odpowiedzi na leczenie wg oceny RECIST lub irRC dla populacji APaT dla badania KEYNOTE-001 (pacjenci IPI-R)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
	N	Czas w tyg. (zakres)	N	Czas w tyg. (zakres)
RECIST (ocena niezależnej centralnej komisji)				
TTR	21	12 tyg. (11–36)	20	12 tyg. (7–17)
DOR	21	NR (6–37)	20	NR (8–37)

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W		PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W	
	N	Czas w tyg. (zakres)	N	Czas w tyg. (zakres)
irRC				
TTR	24	12 tyg. (11–24)	27	12 tyg. (7–39)
DOR	24	NR (12–42)	27	NR (4–37)

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

21.7. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa, populacja mieszana pod względem linii leczenia

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono dostępne dane z badania KEYNOTE-001.

21.7.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 113.

Ekspozycja na leczenie pacjentów leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

nRCT Hamid 2013				RCT IPI-R Robert 2014 ^a				RCT; IPI-N (doniesienia konf.)			
2 mg/kg mc.		10 mg/kg mc.		2 mg/kg mc.		10 mg/kg mc.		2 mg/kg mc.		10 mg/kg mc.	
N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie											
22	18,1 tyg. (1,0–39,1)	56	20,6 tyg. (1,0–48,1)	89	188,0 dni (1,0–402,0)	84	185,5 dnia (1,0–378,0)	51	30 tyg. (0,1–57) ^b	52	29 tyg. (0,1–54) ^b
Przyjęte dawki leku											
22	7 (1–14)	56	6,5 (1–18)	89	9 (1–20)	84	9,5 (1–19)	51	11 (1–20)	52	11 (1–19)

a) Inne źródło (prezentacja Hamid 2014) podaje średni czas ekspozycji na leczenie (zakres) dla grupy 2 mg: 25 tyg. (0,1–57) oraz dla grupy 10 mg: 23 tyg. (0,1–54).

b) Średnia (zakres)

21.7.2. Zdarzenia niepożądane

Tabela 114.

Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia						
AE ogółem	22/22 (100%)	55/56 (98%)	88/89 (99%)	81/84 (96%)	51/51 (100%)	51/52 (98%)
Anemia	2/22 (9%)	6/56 (11%)	11/89 (12%)	16/84 (19%)	bd	bd
Ból brzucha	4/22 (18%)	6/56 (11%)	10/89 (11%)	9/84 (11%)	bd	bd
Zaparcie	2/22 (9%)	12/56 (21%)	16/89 (18%)	21/84 (25%)	bd	bd
Biegunka	8/22 (36%)	13/56 (23%)	17/89 (19%)	20/84 (24%)	bd	bd
Nudności	6/22 (27%)	11/56 (20%)	25/89 (28%)	22/84 (26%)	bd	bd

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Wymioty	4/22 (18%)	7/56 (13%)	13/89 (15%)	14/84 (17%)	bd	bd
Oslabienie	1/22 (5%)	2/56 (4%)	8/89 (9%)	11/84 (13%)	bd	bd
Dreszcze	1/22 (5%)	4/56 (7%)	12/89 (14%)	9/84 (11%)	bd	bd
Zmęczenie	5/22 (23%)	17/56 (30%)	42/89 (47%)	35/84 (42%)	bd	bd
Obrzęk obwodowy	0/22 (0%)	3/56 (5%)	14/89 (16%)	11/84 (13%)	bd	bd
Gorączka	1/22 (5%)	4/56 (7%)	10/89 (11%)	11/84 (13%)	bd	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4/22 (18%)	1/56 (2%)	10/89 (11%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej (AST)	2/22 (9%)	7/56 (13%)	bd	bd	bd	bd
Zmniejszony apetyt	2/22 (9%)	9/56 (16%)	22/89 (25%)	14/84 (17%)	bd	bd
Ból stawów	2/22 (9%)	10/56 (18%)	17/89 (19%)	19/84 (23%)	bd	bd
Ból pleców	1/22 (5%)	3/56 (5%)	11/89 (12%)	10/84 (12%)	bd	bd
Ból mięśni	1/22 (5%)	3/56 (5%)	11/89 (12%)	6/84 (7%)	bd	bd
Ból kończyn	2/22 (9%)	3/56 (5%)	15/89 (17%)	6/84 (7%)	bd	bd
Zawroty głowy	2/22 (9%)	6/56 (11%)	10/89 (11%)	5/84 (6%)	bd	bd
Ból głowy	4/22 (18%)	11/56 (20%)	14/89 (16%)	5/84 (6%)	bd	bd
Bezsennosc	1/22 (5%)	5/56 (9%)	9/89 (10%)	3/84 (4%)	bd	bd
Kaszel	4/22 (18%)	15/56 (27%)	27/89 (30%)	23/84 (27%)	bd	bd
Duszność	1/22 (5%)	8/56 (14%)	15/89 (17%)	16/84 (19%)	bd	bd
Świąd	4/22 (18%)	10/56 (18%)	27/89 (30%)	18/84 (21%)	bd	bd
Wysypka	3/22 (14%)	14/56 (25%)	19/89 (21%)	18/84 (21%)	bd	bd
Bielactwo nabyte	2/22 (9%)	4/56 (7%)	10/89 (11%)	5/84 (6%)	bd	bd
Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.–4.^a						
AE ogółem	7/22 (32%)	16/56 (29%)	34/89 (38%)	36/84 (43%)	bd	bd
Anemia	0/22 (0%)	1/56 (2%)	3/89 (3%)	3/84 (4%)	bd	bd
Ból brzucha	0/22 (0%)	1/56 (2%)	0/89 (0%)	3/84 (4%)	bd	bd
Zaparcie	0/22 (0%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	2/84 (2%)	bd	bd
Biegunka	0/22 (0%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	2/84 (2%)	bd	bd
Nudności	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	2/84 (2%)	bd	bd
Wymioty	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zmęczenie	0/22 (0%)	0/56 (0%)	6/89 (7%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zapalenie płuc	0/22 (0%) ^b	0/56 (0%) ^b	4/89 (5%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej (AST)	0/22 (0%)	2/56 (4%)	bd	bd	bd	bd
Zmniejszony apetyt	0/22 (0%)	1/56 (2%)	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Odwodnienie	bd	bd	3/89 (3%)	1/84 (1%)	bd	bd

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Hipertrójglicydemia	0/22 (0%)	1/56 (2%)	bd	bd	bd	bd
Oslabienie mięśni	bd	bd	2/89 (2%)	1/84 (1%)	bd	bd
Ból głowy	1/22 (5%)	2/56 (4%)	0/89 (0%)	0/84 (0%)	bd	bd
Duszność	0/22 (0%)	2/56 (4%)	2/89 (2%)	4/84 (5%)	bd	bd
Świąd	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	0/84 (0%)	bd	bd
Wysypka	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd

a) Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów.b) Zapalenie płuc uogólnione (*pneumonitis*).

Tabela 115.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem dowolnego stopnia						
AE ogółem	14/22 (64%)	41/56 (73%)	73/89 (82%)	69/84 (82%)	44/51 (86%)	45/52 (87%)
Biegunka	6/22 (27%)	9/56 (16%)	10/89 (11%)	12/84 (14%)	bd	bd
Nudności	2/22 (9%)	4/56 (7%)	7/89 (8%)	11/84 (13%)	bd	bd
Zmęczenie	2/22 (9%)	13/56 (23%)	29/89 (33%)	31/84 (37%)	bd	bd
Ból stawów	1/22 (5%)	7/56 (13%)	11/89 (12%)	10/84 (12%)	bd	bd
Świąd	4/22 (18%)	9/56 (16%)	23/89 (26%)	16/84 (19%)	bd	bd
Wysypka	3/22 (14%)	10/56 (18%)	16/89 (18%)	15/84 (18%)	bd	bd
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w stopniu 3.–4.^a						
AE ogółem	2/22 (9%)	2/56 (4%)	13/89 (15%)	7/84 (8%)	bd	bd
Zmęczenie	0/22 (0%)	0/56 (0%)	5/89 (6%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej (AST)	0/22 (0%)	2/56 (4%)	0/89 (0%)	0/84 (0%)	bd	bd
Świąd	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	0/84 (0%)	bd	bd
Wysypka	1/22 (5%)	0/56 (0%)	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd

a) Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów.

Tabela 116.

Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu (*immune-related*) raportowane u $>0\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu dowolnego stopnia						
AE ogółem	bd	bd	14/89 (16%)	11/84 (13%)	bd	bd

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Nadczynność tarczycy	bd	bd	1/89 (1%)	2/84 (2%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	2/89 (2%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Niedoczynność tarczycy	bd	bd	3/89 (3%)	1/84 (1%)	8/51 (16%)	4/52 (8%)
Biegunka	bd	bd	2/89 (2%)	2/84 (2%)	bd	bd
Zapalenie trzustki	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Dreszcze	bd	bd	2/89 (2%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zmęczenie	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Gorączka	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Zapalenie wątroby	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT)	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej (AST)	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zwiększone stężenie wolnej tyroksyny (FT4)	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zwiększone stężenie trójiodotyroniny (T3)	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Ból stawów	bd	bd	2/89 (2%)	2/84 (2%)	bd	bd
Zapalenie stawów	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Artropatia	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Obrzęk stawów	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Skurcze mięśni	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Ból mięśni	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Letarg	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Kaszel	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zapalenie płuc uogólnione	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Rumień	bd	bd	2/89 (2%)	0/84 (0%)	bd	bd
Dermatoza neutrofilowa	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Poty nocne	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Świąd	bd	bd	1/89 (1%)	2/84 (2%)	bd	bd
Wysypka	bd	bd	2/89 (2%)	2/84 (2%)	bd	bd
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Wysypka plamista	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Bielactwo nabyte	bd	bd	2/89 (2%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zapalenie okrężnicy	bd	bd	0/89 (0%)	0/84 (0%)	1/51 (2%)	1/52 (2%)
Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu w stopniu 3–4.						
AE ogółem	bd	bd	1/89 (1%)	2/84 (2%)	bd	bd
Zapalenie trzustki	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	0/51 (0%) ^a	0/52 (0%) ^a
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zapalenie okrężnicy	bd	bd	bd	bd	1/51 (2%)	0/52 (0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	0/89 (0%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Niedoczynność tarczycy	bd	bd	0/89 (0%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Nadczynność tarczycy	bd	bd	0/89 (0%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)
Zapalenie płuc uogólnione	bd	bd	0/89 (0%)	0/84 (0%)	0/51 (0%)	0/52 (0%)

a) Zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Tabela 117.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania raportowane u >0% pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dowolnego stopnia						
AE ogółem	bd	bd	8/89 (9%)	9/84 (11%)	bd	bd
Niedoczynność nadnerczy	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Nadczynność tarczycy	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	2/89 (2%)	0/84 (0%)	bd	bd
Zapalenie błony naczyniowej oka	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Biegunka	bd	bd	1/89 (1%)	3/84 (4%)	bd	bd
Zapalenie trzustki	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Niewydolność nerek	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Ostra niewydolność nerek	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Zapalenie płuc	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Wysypka	bd	bd	1/89 (1%)	1/84 (1%)	bd	bd
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w stopniu 3.–4.						
AE ogółem	bd	bd	4/89 (5%)	7/84 (8%)	bd	bd
Zapalenie przysadki mózgowej	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Biegunka	bd	bd	0/89 (0%)	2/84 (2%)	bd	bd
Zapalenie trzustki	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Niewydolność nerek	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Ostra niewydolność nerek	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Zapalenie płuc	bd	bd	1/89 (1%)	0/84 (0%)	bd	bd
Wysypka	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd
Wysypka plamisto-grudkowa	bd	bd	0/89 (0%)	1/84 (1%)	bd	bd

Tabela 118.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
AE ogółem	bd	bd	6/89 (7%)	9/84 (11%)	1/51 (2%)	1/52 (2%)
AE uznane za związane z leczeniem	bd	bd	5/89 (6%)	1/84 (1%)	0/52 (0%)	0/52 (0%)
AE w stopniu 3.–4. uznane za związane z leczeniem	bd	bd	2/89 (2%)	1/84 (1%)	bd	bd
AE o potencjalnie immunologicznym podłożu (<i>immune-related</i>)	bd	bd	3/89 (3%)	1/84 (1%)	bd	bd
AE specjalnego zainteresowania	bd	bd	3/89 (3%)	1/84 (1%)	bd	bd

21.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 119.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup leczonych PEMBR dla badania KEYNOTE-001

PK	nRCT Hamid 2013		RCT IPI-R Robert 2014		RCT IPI-N (doniesienia konf.)	
	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
SAE ogółem	bd	bd	bd	bd	14/51 (27%)	17/52 (33%)
SAE uznane za związane z leczeniem	bd	bd	7/89 (8%)	1/84 (1%)	7/51 (14%)	3/52 (6%)
SAE uznane za związane z układem immunologicznym	bd	bd	3/89 (3%)	1/84 (1%)	bd	bd
SAE specjalnego zainteresowania	bd	bd	4/89 (4%)	4/84 (5%)	bd	bd

21.8. Szczegółowe wyniki analiz dla DTIC, WEM oraz DAB, I linia leczenia

Tabela 120.

Przeżycie całkowite (OS) dla IPI + DTIC vs DTIC, IPI vs IPI + DTIC, WEM vs DTIC, DAB vs DTIC

Porównanie (badanie)	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie		G
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	
IPI + DTIC vs DTIC (Robert 2011)	250	11,2 [9,4; 13,6]	252	9,1 [7,8; 10,5]	0,72 [0,59; 0,87]	<0,001	W
IPI vs IPI + DTIC (Hersh 2011)	32	11,4 [6,1; 15,6]	32	14,3 [10,2; 18,8]	bd	bd	ND
WEM vs DTIC (BRIM-3)	336 ^a	bd ^a	336 ^a	bd ^a	0,37 [0,26; 0,55] ^a	<0,001 ^a	W
	337 ^b	13,6 [12,0; 15,2] ^b	338 ^b	9,7 [7,9; 12,8] ^b	0,70 [0,57; 0,87] ^b	0,0008 ^b	W
DAB vs DTIC (BREAK-3)	187	bd	63	bd	0,61 [0,25; 1,48]	bd	S

G – GRADE (W – wysoki, S – średni, N – niski)

a) Dane z publikacji Chapman 2011.

b) Dane z publikacji McArthur 2014.

Tabela 121.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC oraz DAB vs DTIC

Porównanie (badanie)	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie		G
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	
IPI + DTIC vs DTIC (Robert 2011)	250	bd	252	bd	0,76 [0,63; 0,93]	0,006	S
IPI vs IPI + DTIC (Hersh 2011)	x	bd	x	bd	bd	bd	ND
WEM vs DTIC (BRIM-3)	275 ^a	5,3 [bd] ^a	274 ^a	1,6 [bd] ^a	0,26 [0,20; 0,33] ^a	<0,001 ^a	W
	337 ^b	6,9 [6,1; 7,0] ^b	338 ^b	1,6 [1,6; 2,1] ^b	0,38 [0,32; 0,46] ^b	<0,0001 ^b	W

Porównanie (badanie)	Grupa badana		Grupa kontrolna		Porównanie		G
	N	Mediana w mies. [95% CI]	N	Mediana w mies. [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	
DAB vs DTIC (BREAK-3) ^c	187	6,7 [bd].	63	2,9 [bd].	0,35 [0,20; 0,61]	bd	S

G – GRADE (W – wysoki, S – średni, N – niski)

a) Dane z publikacji Chapman 2011.

b) Dane z publikacji McArthur 2014.

c) W ocenie niezależnej komisji.

Tabela 122.

Całkowita odpowiedź (CR) na leczenie dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC, DAB vs DTIC oraz IPI vs IPI + DTIC

Porównanie (badanie)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	G
IPI + DTIC vs DTIC (Robert 2011) ^a	4/250 (2%)	2/252 (1%)	RB = 2,02 [0,37; 10,91]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	W
IPI vs IPI + DTIC (Hersh 2011)	0/37 (0%)	2/35 (6%)	RR = 0,19 [0,01; 3,81]	RD = -0,06 [-0,15; 0,04]	N
WEM vs DTIC (BRIM-3) ^a	19/337 (6%)	3/338 (1%)	RB = 6,35 [1,90; 21,26]	NNT = 22 [14; 48]	W
DAB vs DTIC (BREAK-3) ^a	6/187 (3%)	1/63 (2%)	RB = 2,02 [0,25; 16,47]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	S

G – GRADE (W – wysoki, S – średni, N – niski)

a) W ocenie niezależnej komisji.

Tabela 123.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla IPI + DTIC vs DTIC, WEM vs DTIC, DAB vs DTIC oraz IPI vs IPI + DTIC

Porównanie (badanie)	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	G
IPI + DTIC vs DTIC (Robert 2011) ^a	38/250 (15%)	26/252 (10%)	RB = 1,47 [0,92; 2,35]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	S
IPI vs IPI + DTIC (Hersh 2011)	2/37 (5%)	5/35 (14%)	RR = 0,38 [0,08; 1,82]	RD = -0,09 [-0,23; 0,05]	N
WEM vs DTIC (BRIM-3) ^a	192/337 (57%)	29/338 (9%)	RB = 6,64 [4,63; 9,52]	NNT = 3 [2; 3]	W
DAB vs DTIC (BREAK-3) ^a	93/187 (50%)	4/63 (6%)	RB = 7,83 [3,001; 20,44]	NNT = 3 [2; 3]	W

G – GRADE (W – wysoki, S – średni, N – niski)

a) W ocenie niezależnej komisji.

Tabela 124.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^a		Robert 2011 ^b	McArthur 2014 (BRIM-3) ^c	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
AE					
AE ogółem	x	x	236/251(94%)	264/287 (92%)	334/337 (99%)
AE uznane za związane z leczeniem	100/187 (53%) ^d	26/59 (44%) ^d	x	x	x
SAE					
SAE ogółem	55/187 (29%) ^e	14/59 (24%) ^e	121/251 (48%) ^e	45/282 (16%) ^{c,e}	110/336 (33%) ^{c,e}
SAE uznane za związane z leczeniem	x	x	x	x	x
Zgony	21/187 (11%)	9/59 (14%)	218/251 (87%)	399/675 59% ^f	

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^a		Robert 2011 ^b	McArthur 2014 (BRIM-3) ^c	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Zgony uznane za związane z leczeniem	x	x	1/251 (<1%)	x	x

a) Mediana okresu follow-up wynosząca 15,2 miesiąca (DAB), mediana okresu follow-up wynosząca 12,7 miesiąca (DTIC).

b) Brak danych na temat okresu follow-up.

c) Dla analizy pośredniej: mediana okresu follow-up wynosząca 3,8 miesiąca (WEM), mediana okresu follow-up wynosząca 2,3 miesiąca (DTIC). Dla analizy końcowej: mediana okresu follow-up wynosząca 12,5 miesiąca (WEM), mediana okresu follow-up wynosząca 9,5 miesiąca (DTIC).

d) AE stopnia ≥ 2 występujące u przynajmniej 5% pacjentów z którejkolwiek z grup.

e) Dane z clinicaltrials.

f) Zgony podano łącznie dla obydwu grup.

Tabela 125.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3)		Robert 2011	McArthur 2014 (BRIM-3)	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Przerwanie terapii z powodu AE	5/187 (3%)	2/63 (3%)	20/251 (8%)	6/338 (2%)	24/337 (7%)
Przerwanie terapii z powodu AE uznanych za związane z leczeniem	x	x	10/251 (4%)	x	x
Przerwanie terapii z powodu SAE	x	x	x	x	x
Przerwanie terapii z powodu SAE uznanych za związane z leczeniem	x	x	x	x	x

Tabela 126.

Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3)		Robert 2011	McArthur 2014 (BRIM-3)	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Nudności	x	x	122/251 (49%)	129/287 (45%)	128/337 (38%)
Wymioty	x	x	70/251 (28%)	79/287 (28%)	72/337 (21%)
Zaparcie	x	x	70/251 (28%)	72/287 (25%)	48/337 (14%)
Biegunka	x	x	62/251 (25%)	36/287 (13%)	120/337 (36%)
Ból brzucha	x	x	30/251 (12%)	14/287 (5%)	34/337 (10%)
Bóle w nadbrzuszu	x	x	x	9/287 (3%)	33/337 (10%)
Zmęczenie	x	x	98/251 (39%)	100/287 (25%)	156/337 (46%)
Astenia	x	x	32/251 (13%)	28/287 (10%)	48/337 (14%)
Gorączka	x	x	x	28/287 (10%)	71/337 (21%)
Ból głowy	x	x	33/251 (13%)	29/287 (10%)	112/337 (33%)
Zaburzenia smaku	x	x	x	11/287 (4%)	52/337 (15%)
Zawroty głowy	x	x	x	14/287 (5%)	36/337 (11%)
Neutropenia	x	x	x	34/287 (12%)	2/337 (<1%)
Łysienie	x	x	x	7/287 (2%)	161/337 (48%)

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3)		Robert 2011	McArthur 2014 (BRIM-3)	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Wysypka	x	x	x	6/287 (2%)	138/337 (41%)
Reakcje nadwrażliwości na światło	x	x	x	13/287 (5%)	137/337 (41%)
Hiperkeratoza	x	x	x	1/287 (<1%)	98/337 (29%)
Świąd	x	x	x	5/287 (2%)	85/337 (25%)
Suchość skóry	x	x	x	2/287 (<1%)	77/337 (23%)
Rumień	x	x	x	6/287 (2%)	56/337 (17%)
Rogowacenie słoneczne	x	x	x	12/287 (4%)	39/337 (12%)
Zmiany skórne	x	x	x	3/287 (1%)	36/337 (11%)
Wysypka plamkowo-grudkowa	x	x	x	1/287 (<1%)	34/337 (10%)
Obrzęki obwodowe	x	x	x	15/287 (5%)	68/337 (20%)
Ból stawów	x	x	x	11/287 (4%)	189/337 (56%)
Ból kończyn	x	x	x	19/287 (7%)	72/337 (21%)
Ból mięśni	x	x	x	5/287 (2%)	49/337 (15%)
Ból pleców	x	x	25/251 (10%)	20/287 (7%)	43/337 (13%)
Bóle mięśniowo-szkieletowe	x	x	x	12/287 (4%)	40/337 (12%)
Brodawczak skóry	x	x	x	1/287 (<1%)	96/337 (28%)
Rak płaskonabłonkowy skóry	x	x	x	2/287 (<1%)	65/337 (19%)
Brodawka łojotokowa/rogowacenie łojotokowe	x	x	x	3/287 (1%)	44/337 (13%)
Rogowiak kolczystokomórkowy	x	x	x	2/287 (<1%)	37/337 (11%)
Znamię komórek barwnikowych/melanocytów	x	x	x	3/287 (1%)	33/337 (10%)
Kaszel	x	x	25/251 (10%)	24/287 (8%)	43/337 (13%)
Duszność	x	x	31/251 (12%)	26/287 (9%)	36/337 (11%)
Zmniejszony apetyt	x	x	47/251 (19%)	24/287 (8%)	73/337 (22%)
Oparzenie słoneczne	x	x	x	x	51/337 (15%)
Bezsenna	x	x	x	16/287 (6%)	34/337 (10%)

Tabela 127.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^b		Robert 2011 ^b	McArthur 2014 (BRIM-3) ^a	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Rak płaskonabłonkowy skóry	11/187 (6%)	0/59 (0%)	x	1/282 (<1%) ^a	38/336 (12%) ^a
Rogowiak kolczystokomórkowy	x	x	x	0/282 (0%) ^a	23/336 (7%) ^a
Rak podstawnokomórkowy	4/187 (2%)	0/59 (0%)	x	x	x
Ból brzucha	1/187 (<1%)	2/59 (3%)	x	x	x
Gorączka	9/187 (5%)	0/59 (0%)	x	x	x

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^b		Robert 2011 ^b	McArthur 2014 (BRIM-3) ^a	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Nudności	x	x	7/251 (3%)	x	x
Odwodnienie	x	x	6/251 (2%)	x	x
Progresja nowotworu złośliwego	x	x	58/251 (23%)	x	x
Duszność	x	x	6/251 (2%)	x	x

a) Dane z clinicaltrials, populacja bezpieczeństwa podana jak dla publikacji Chapman 2011.

b) Dane z clinicaltrials.

Tabela 128.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u pacjentów danych grup dla porównania WEM vs DAB vs DTIC dla populacji mITT

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^a		Robert 2011	McArthur 2014 (BRIM-3)	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
AE związane z układem immunologicznym	x	x	96/251 (38%)	x	x
Świąd	x	x	15/251 (6%)	x	x
Wysypka	x	x	12/251 (5%)	x	x
Biegunka	x	x	40/251 (16%)	x	x
Zapalenie jelita grubego	x	x	0/251 (0%)	x	x
Niedoczynność tarczycy	x	x	1/251 (<1%)	x	x
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	x	x	0/251 (0%)	x	x
Nadczynność tarczycy	x	x	0/251 (0%)	x	x
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	x	x	11/251 (4%)	x	x
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	x	x	8/251 (3%)	x	x
Zapalenie wątroby	x	x	0/251 (0%)	x	x
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	x	x	0/251 (0%)	x	x
Nudności	2/187 (1%)	8/59 (14%)	x	x	x
Wymioty	2/187 (1%)	3/59 (5%)	x	x	x
Neutropenia	1/187 (<1%)	9/59 (15%) ^b	x	x	x
Trombocytopenia	1/187 (<1%)	3/59 (5%) ^c	x	x	x
Leukopenia	0/187 (<1%)	3/59 (5%) ^d	x	x	x
Ból stawów	10/187 (5%) ^e	0/59 (0%)	x	x	x
Astenia	6/187 (3%)	3/59 (5%)	x	x	x
Zmęczenie	12/187 (6%) ^f	3/59 (5%)	x	x	x
Ból głowy	9/187 (5%)	0/59 (0%)	x	x	x
Gorączka	20/187 (11%) ^g	0/59 (0%)	x	x	x
Hiperkeratoza ^h	25/187 (13%)	0/59 (0%)	x	x	x
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej/ hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowe ⁱ	16/187 (9%)	0/59 (0%)	x	x	x

PK	Hauschild 2012 (BREAK-3) ^a		Robert 2011	McArthur 2014 (BRIM-3)	
	DAB	DTIC	DTIC	DTIC	WEM
Rak płaskonabłonkowy skóry/Rogowiak kolczystokomórkowy^j	12/187 (6%)	0/59 (0%)	x	x	x

a) Zsumowano pacjentów z AE związanych z leczeniem stopnia ≥ 2 , z tego względu możliwe są nieznaczące błędy w wynikach.

b) Zsumowano neutropenię stopnia 2 (2/59 (3%)), stopnia 3 (3/59 (5%)), stopnia 4 (4/59 (7%)).

c) Zsumowano trombocytopenię stopnia 3 (1/59 (2%)), stopnia 4 (2/59 (3%)).

d) Zsumowano leukopenię stopnia 2 (2/59 (3%)), stopnia 3 (1/59 (2%)).

e) Zsumowano ból stawów stopnia 2 (9/187 (5%)), stopnia 3 (1/187 (<1%)).

f) Zsumowano zmęczenie stopnia 2 (10/187 (5%)), stopnia 3 (2/187 (1%)).

g) Zsumowano gorączkę stopnia 2 (15/187 (8%)), stopnia 3 (5/5187 (3%)).

h) W przypadku publikacji Hauschild 2012 jako hiperkeratozę zaliczono takie AE jak: rogowiak, brodawka skóry miękka/starcza/włóknik starczy, rogowacenie słoneczne, hiperkeratoza, rogowacenie mieszkowe, rogowacenie liszajowate, brodawczak, brodawka łojotokowa/rogowacenie łojotokowe, brodawczak skóry. Zsumowano hiperkeratozę stopnia 2 (23/187 (12%)), stopnia 3 (1/187 (<1%)), stopnia 4 (1/187 (<1%)).

i) W przypadku publikacji Hauschild 2012 zespół erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej oraz hiperkeratozę (nadmierne rogowacenie) dłoniowo-podeszwowe raportowano wspólnie. Zsumowano te AE stopnia 2 (12/187 (6%)), stopnia 3 (4/187 (2%)).

j) W przypadku publikacji Hauschild 2012 raka płaskonabłonkowego skóry oraz rogowiaka kolczystokomórkowego raportowano wspólnie. Zsumowano te AE stopnia 2 (4/187 (2%)), stopnia 3 (8/187 (4%)).

21.9. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa (komunikaty MHRA)

Tabela 129.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme”^a

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [158]	Ipilimumab [161]	Dakarbazylna [164]	Paklitaksel [169]	Karboplatyna [172]	Bleomycyna [174]	Cisplatyna [178]	Cyklofosfamid [179]	Doksorubicyna [182]	Etopozyd [184]	Ifosfamid [186]	Melfalan [187]	Mitomycyna [189]	Tamoksyfen [190]	Winblastyna [191]	Winkrystyna [224]	Winorelbina [225]
zaburzenia krwi i układu chłonnego	bd	4/384 0/34	5/134 0/6	47/1278 1/44	126/2026 3/67	23/485 2/66	164/1545 5/104	398/3201 35/226	171/1662 5/107	158/1209 4/80	62/733 2/37	35/363 6/37	36/502 1/11	79/3087 1/80	26/203 2/10	159/1411 1/96	105/913 5/67
zaburzenia serca	bd	5/384 0/34	2/134 0/6	62/1278 6/44	66/2026 7/67	22/485 4/66	43/1545 5/104	103/3201 17/226	142/1662 31/107	38/1209 2/80	26/733 2/37	3/363 2/37	6/502 1/11	33/3087 4/80	7/203 1/10	48/1411 11/96	26/913 4/67
wady wrodzone	bd	bd	1/134 0/6	bd	bd	1/485 0/66	3/1545 0/104	13/3201 0/226	3/1662 0/107	2/1209 0/80	9/733 0/37	bd	1/502 0/11	14/3087 1/80	1/203 0/10	6/1411 0/96	1/913 0/67
zaburzenia ucha i błędnika	bd	bd	bd	9/1278 0/44	11/2026 0/67	1/485 0/66	50/1545 0/104	12/3201 0/226	4/1662 0/107	4/1209 0/80	1/733 0/37	bd	bd	13/3087 0/80	bd	18/1411 0/96	2/913 0/67
zaburzenia endokrynologiczne	bd	26/384 0/34	bd	3/1278 0/44	6/2026 0/67	bd	4/1545 0/104	25/3201 0/226	2/1662 0/107	1/1209 0/80	4/733 0/37	bd	bd	6/3087 0/80	1/203 0/10	7/1411 1/96	2/913 0/67
zaburzenia oka	1/17 0/1	11/384 0/34	1/134 0/6	28/1278 0/44	53/2026 0/67	5/485 0/66	27/1545 0/104	61/3201 0/226	20/1662 0/107	13/1209 0/80	8/733 0/37	30/363 0/37	12/502 0/11	267/3087 0/80	4/203 0/10	25/1411 0/96	5/913 0/67
zaburzenia żołądka i jelit	5/17 0/1	123/384 10/34	3/134 0/6	100/1278 0/44	230/2026 0/67	25/485 1/66	165/1545 8/104	240/3201 8/226	147/1662 1/107	103/1209 1/80	26/733 0/37	21/363 3/37	24/502 0/11	211/3087 3/80	20/203 1/10	125/1411 3/96	153/913 1/67
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bd	43/384 9/34	26/134 1/6	133/1278 9/44	201/2026 11/67	64/485 6/66	175/1545 18/104	284/3201 26/226	212/1662 6/107	141/1209 18/80	56/733 5/37	30/363 4/37	53/502 0/11	177/3087 4/80	26/203 0/10	126/1411 10/96	179/913 13/67
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2/17 0/1	4/384 0/34	5/134 2/6	9/1278 1/44	13/2026 1/67	2/485 0/66	3/1545 0/104	91/3201 13/226	22/1662 0/107	11/1209 0/80	7/733 0/37	8/363 0/37	4/502 0/11	78/3087 6/80	2/203 0/10	45/1411 2/96	3/913 0/67
zaburzenia układu immunologicznego	bd	bd	2/134 0/6	109/1278 3/44	126/2026 0/67	2/485 0/66	23/1545 1/104	80/3201 2/226	54/1662 0/107	53/1209 0/80	9/733 0/37	12/363 0/37	9/502 1/11	8/3087 0/80	1/203 0/10	14/1411 0/96	5/913 0/67

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [158]	Ipilimumab [161]	Dakarbazylna [164]	Paklitaksel [169]	Karboplatyna [172]	Bleomycyna [174]	Cisplatylna [178]	Cyklofosfamid [179]	Dokсорubicyna [182]	Etopozyd [184]	Ifosfamid [186]	Melfalan [187]	Mitomycyna [189]	Tamoksyfen [190]	Winblastyna [191]	Winkrystyna [224]	Winorelbina [225]
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2/17 1/1	21/384 3/34	7/134 0/6	60/1278 6/44	97/2026 17/67	37/485 4/66	172/1545 18/104	433/3201 48/226	152/1662 23/107	137/1209 16/80	34/733 2/37	71/363 10/37	26/502 1/11	34/3087 1/80	20/203 2/10	137/1411 19/96	98/913 22/67
urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem	bd	2/384 0/34	4/134 0/6	10/1278 0/44	14/2026 2/67	9/485 2/66	21/1545 4/104	47/3201 4/226	40/1662 4/107	20/1209 6/80	9/733 2/37	14/363 2/37	7/502 0/11	21/3087 0/80	1/203 0/10	35/1411 10/96	9/913 0/67
badania diagnostyczne	1/17 0/1	19/384 0/34	7/134 0/6	67/1278 0/44	114/2026 0/67	11/485 0/66	73/1545 0/104	188/3201 0/226	66/1662 1/107	58/1209 0/80	23/733 0/37	11/363 0/37	4/502 0/11	93/3087 0/80	6/203 0/10	82/1411 0/96	33/913 0/67
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4/17 0/1	5/384 0/34	2/134 1/6	22/1278 1/44	58/2026 2/67	3/485 0/66	55/1545 1/104	57/3201 2/226	21/1662 3/107	20/1209 0/80	20/733 1/37	4/363 0/37	2/502 0/11	45/3087 2/80	1/203 0/10	42/1411 2/96	17/913 0/67
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bd	6/384 0/34	5/134 0/6	72/1278 0/44	32/2026 0/67	14/485 0/66	30/1545 0/104	51/3201 0/226	25/1662 0/107	24/1209 0/80	13/733 0/37	9/363 0/37	8/502 0/11	219/3087 0/80	7/203 0/10	41/1411 0/96	36/913 0/67
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	bd	37/384 9/34	2/134 0/6	15/1278 3/44	32/2026 7/67	11/485 3/66	99/1545 20/104	120/3201 29/226	75/1662 24/107	61/1209 15/80	20/733 6/37	18/363 3/37	5/502 2/11	346/3087 40/80	11/203 0/10	65/1411 12/96	21/913 5/67
zaburzenia układu nerwowego	1/17 0/1	25/384 0/34	22/134 0/6	158/1278 1/44	176/2026 2/67	43/485 1/66	168/1545 5/104	345/3201 6/226	115/1662 3/107	91/1209 3/80	156/733 6/37	35/363 2/37	15/502 0/11	214/3087 2/80	37/203 1/10	188/1411 7/96	41/913 2/67
ciąża, połóg i okres okołoporodowy	bd	bd	3/134 0/6	bd	1/2026 0/67	3/485 0/66	1/1545 0/104	9/3201 0/226	6/1662 0/107	2/1209 0/80	bd	bd	bd	5/3087 0/80	3/203 0/10	4/1411 0/96	1/913 0/67
zaburzenia psychiczne	bd	3/384 0/34	2/134 0/6	26/1278 0/44	38/2026 0/67	5/485 0/66	14/1545 0/104	56/3201 0/226	13/1662 0/107	16/1209 0/80	103/733 1/37	4/363 0/37	bd	160/3087 1/80	1/203 0/10	11/1411 0/96	7/913 0/67
zaburzenia nerek i dróg moczowych	bd	5/384 0/34	5/134 0/6	13/1278 3/44	54/2026 4/67	5/485 0/66	38/1545 5/104	121/3201 7/226	30/1662 1/107	31/1209 2/80	59/733 6/37	7/363 1/37	49/502 3/11	36/3087 2/80	bd	40/1411 0/96	17/913 3/67

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [158]	Ipilimumab [161]	Dakarbazylna [164]	Paklitaksel [169]	Karboplatyna [172]	Bleomycyna [174]	Cisplatylna [178]	Cyklofosfamid [179]	Dokсорubicyna [182]	Etopozyd [184]	Ifosfamid [186]	Melfalan [187]	Mitomycyna [189]	Tamoksyfen [190]	Winblastyna [191]	Winkrystyna [224]	Winorelbina [225]
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bd	bd	1/134 0/6	4/1278 0/44	1/2026 0/67	1/485 0/66	2/1545 0/104	18/3201 0/226	4/1662 0/107	2/1209 0/80	30/733 4/37	2/363 0/37	11/502 0/11	323/3087 0/80	1/203 0/10	5/1411 0/96	4/913 0/67
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1/17 0/1	14/384 2/34	12/134 2/6	119/1278 9/44	166/2026 9/67	121/485 39/66	67/1545 10/104	208/3201 21/226	131/1662 5/107	80/1209 9/80	30/733 4/37	20/363 3/37	17/502 2/11	144/3087 6/80	13/203 3/10	81/1411 13/96	61/913 11/67
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bd	18/384 0/34	15/134 0/6	126/1278 0/44	288/2026 0/67	39/485 0/66	60/1545 2/104	143/3201 4/226	111/1662 0/107	73/1209 2/80	28/733 0/37	18/363 0/37	197/502 0/11	373/3087 3/80	8/203 0/10	51/1411 3/96	46/913 1/67
okoliczności społeczne	bd	bd	bd	bd	1/2026 0/67	bd	bd	1/3201 0/226	1/1662 0/107	1/1209 0/80	bd	bd	bd	4/3087 0/80	bd	bd	bd
procedury medyczne i chirurgiczne	bd	1/384 0/34	bd	bd	3/2026 0/67	5/485 0/66	18/1545 0/104	22/3201 0/226	42/1662 0/107	17/1209 0/80	16/733 0/37	4/363 0/37	11/502 0/11	1/3087 0/80	bd	23/1411 0/96	bd
zaburzenia naczyniowe	bd	9/384 1/34	2/134 0/6	86/1278 1/44	119/2026 2/67	33/485 4/66	70/1545 2/104	75/3201 4/226	53/1662 0/107	52/1209 2/80	14/733 0/37	7/363 1/37	5/502 0/11	183/3087 3/80	6/203 0/10	33/1411 2/96	41/913 0/67
ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	17	384	134	1278	2026	485	1545	3201	1662	1209	733	363	502	3087	203	1411	913
ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych	1	34	6	44	67	66	104	226	107	80	37	37	11	80	10	96	67
ogólna liczba raportów	11	154	84	566	754	230	651	1285	703	476	337	149	257	1857	95	587	406

a) Wartości podane w danym polu w pierwszym wierszu wskazują na ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych, wartości podane w drugim wierszu tego samego pola wskazują na ogólną liczbę śmiertelnych zdarzeń niepożądanych.

21.10. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 20 opracowań wtórnych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii, immunochemioterapii i terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka w stadium III i IV. Żadne z opracowań wtórnych nie odpowiada w pełni na pytanie kliniczne (PICO) będące przedmiotem niniejszej analizy, jednakże odnaleziono jeden dokument będący raportem oceniającym lek Keytruda (pembrolizumab) przez EMA. Zestawienie odnalezionych prac prezentuje Tabela 130.

Tabela 130.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Blesa 2009 [226]	Ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu przerzutowego czerniaka	bd Analiza jakościowa	DTIC vs skojarzona CTH, CTH vs bioCTH, Oceniane poszczególne interwencje: pochodne nitrozomocznika (fotomustyna), pochodne platyny (CIS), alkaloidy winka różyczkowego (WID, VIN), DTIC + (pochodna nitrozomocznika lub platyny, alkaloid winka różyczkowego), schemat Dartmouth: CIS, DTIC, KAM, TAM, TAM + IFN- α , CTH + IFN- α /IL-2, GM-CSF, sorafenib + chemioterapia, imatinib, IPI	bd, tabelarycznie przedstawiono 12 RCT (2033) dotyczących porównania DTIC vs skojarzona CTH i CTH vs bio CTH	Żaden z leków nie wykazuje większej skuteczności niż schematy oparte na DTIC. Dodanie kolejnych cytostatyków do schematów opartych na DTIC oraz łączenie CTH z lekami immunomodulującymi (np. IL-2) także nie wpływa na poprawę wyników leczenia pacjentów z czerniakiem
Dequen 2012 [227]	Porównanie skuteczności IPI i alternatywnych terapii w leczeniu uprzednio leczonych pacjentów z czerniakiem nieresekcyjnym w stadium III lub IV	MEDLINE, MEDLINE-In-Process, EMBASE, Cochrane Library (1.1.1970–8.04.2010); ASCO Annual Meetings, the European Association of Dermato-Oncology, European Society for Medical Oncology (2010–06.2011) Analiza jakościowa i metaanaliza sieciowa	IPI vs monochemioterapia (DTIC, PAC), IPI vs polichemioterapia (DTIC, CIS, KAM, TAM, VIN, PAC, KAR), IPI vs biochemioterapia (CIS, DTIC, G-CSF, KAM, IL-2, IFN- α , IFN- α 2b, TAM, VIN, sorafenib), IPI vs immunoterapia (gp100, IL-2), IPI vs poliimmunoterapia (gp100, IL-2, IFN- α , IFN- α 2)	15 RCT (2739)	Wyniki metaanalizy pozwalają przewidywać, iż IPI w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (w tym DTIC, PAC, IFN- α IL-2, szczepionka gp100) powoduje największe wydłużenie OS u pacjentów, uprzednio leczonych na czerniaka nieresekcyjnego w stadium III lub IV
Eigentler 2003 [228]	Ocena skuteczności różnych terapii leczenia chorych z rozsiałym czerniakiem	MEDLINE (do 02.2003), CANCELRLIT Analiza jakościowa	DTIC + polichemioterapia/terapia skojarzona (BLEO, CIS, DET, HXU, KAR, LOM, TAM, WID, VIC) różne schematy CTH (BLEO, CIS, CYF, CHL, DTIC, KAM, IFN- α 2a, PRO, TAM, TEM, VIC, WID), TAM + immunostymulatory + inne (aktynomycyna D, DTIC, dichlorowodorek histaminy, BCG, CIS, HXU, IL-2, KAM, KAR, lewamizol, rhTNF, WID), CTH \pm IFN- α (CIS, DTIC, IFN- α , IFN- α 2a, IFN- α 2b, IL-2, TAM), DTIC vs TMZ, immunoCTH \pm IL-2 (CIS, DTIC, IFN- α 2a, IFN- α 2a/b, IFN- α 2b, IL-2, IL-2b, TAM, WID) CTH \pm IFN- α \pm IL-2 (CIS, DTIC, IL-2, IFN- α , IFN- α 2a, IFN- α 2b, IL-2, KAM, TAM, VIN)	41 RCT (6067)	Bardziej agresywne schematy leczenia (polichemioterapia, biochemioterapia) dają wyższe odsetki obiektywnych odpowiedzi względem terapii opierających się na pojedynczych substancjach (np. DTIC), ale są obciążone większą toksycznością. Ponadto terapie tego typu nie wpływają na wzrost przeżycia w porównaniu z monoterapią DTIC

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
EMA 2011 [229]	Raport oceniający preparat Zelboraf	We wniosku zawarte są informacje administracyjne, kompletne dane jakościowe, przedkliniczne i kliniczne, których podstawą są teksty własne i badania wnioskodawców i /lub literatura uzupełniająca / wspierająca określone testy lub badania.	WEM + DTIC	1 RCT (675)	WEM skutecznie klinicznie wydłuża czas przeżycia pacjentów oraz czas przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów z mutacją BRAF V600 w porównaniu do standardowej terapii DTIC. Zdarzenia niepożądane występujące w związku ze stosowaniem WEM są liczne lecz w większości niskiego stopnia ryzyka oraz możliwe do opanowania.
EMA 2013 [230]	Raport oceniający preparat Yervoy	Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	IPI + DTIC vs DTIC + placebo, IPI + szczepionka (gp100) vs szczepionka (gp100) vs IPI	3 RCT (1254)	IPI w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z gp100 i DTIC wydłuża czas przeżycia wcześniej nieleczonych pacjentów w porównaniu z monoterapią gp100 i DTIC. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem IPI mają łagodne bądź umiarkowane nasilenie.
EMA 2013 [231]	Raport oceniający preparat Tafinlar		DAB vs DTIC	1 RCT (250)	DAB istotnie klinicznie wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z mutacją BRAF V600 w porównaniu do leczenia DTIC. Dodatkowo zwiększenie ORR oraz wydłużenie OS wśród pacjentów stosujących DAB w porównaniu do DTIC potwierdza przewagę terapii DAB. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem DAB zostały uznane za dopuszczalne i w większości możliwe do opanowania.

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
EMA2015 [223]	Raport oceniający preparat Keytruda		PEMBR (niska dawka) vs PEMBR (wysoka dawka) vs CTH (1.KAR + PAC, 2.KAR, 3.PAC, 4.DTIC, 5.TMZ), PEMBR (podawany co 2 tyg.) vs PEMBR (podawany co 3 tyg.) vs IPI, PEMBR (niska dawka) vs PEMBR (wysoka dawka co 2 tyg vs co 3 tyg.) – PEMBR w różnych dawkach i schematach czasowych podawano pacjentom nie leczonym wcześniej IPI, leczonym wcześniej IPI, opornym na leczenie IPI	3 RCT (1894), 1 nRCT (135)	Z wyników badań wynika, że PEMBR w monoterapii wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby pacjentów z czerniakiem w porównaniu do CTH. PEMBR w monoterapii wydłuża również czas przeżycia oraz czas przeżycia bez progresji choroby pacjentów z czerniakiem. w porównaniu do monoterapii IPI. PEMBR w monoterapii jest skuteczny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy uprzednio byli lub nie byli leczeni IPI. Ponadto PEMBR w niskiej dawce (2 mg/kg) w schemacie podawania co 3 tyg. jest wystarczająco skuteczny w porównaniu do wysokiej dawki (10 mg/kg) co 3 tyg wśród ogólnej populacji pacjentów z czerniakiem, jak również u pacjentów posiadających mutację BRAF V600 oraz tych których guz został uznany za PD-L1 negatywny. Profil bezpieczeństwa PEMBR uznano za akceptowalny, a występujące zdarzenia niepożądane są głównie niskiego stopnia i możliwe do opanowania.
Garbe 2011 [232]	Ocena skuteczności obecnie stosowanych metod leczenia w zaawansowanym czerniaku z przerzutami (uzupełnienie pracy Eigentler 2003 [228])	MEDLINE (01.01.2002– 05.06.2010), ASCO, ESMO Metaanaliza	IFN-α (mała, średnia, duża dawka), PegIFN CTH/Schemat vs TEM/DTIC (CIS, DTIC, dichlorowodorek histaminy, fotemustyna, IL-2, IFN-α2b, Oblimersen, szczepionka DC, lomeguatr b, TEM, talidomid, sorafenib), BioCTH vs polichemioterapia (CIS, DTIC, IL-2, GM-CSF, IFN-α, IFN-α2b, KAM, TAM, WID), Inne schematy (BLEO, CIS, DTIC, gp100, IFN-α, IFN-α2b, IL-2, KAR, lomustyna, nIFN-α, rIFN-α2b, PAC, pioglitazon, rofekoksyb, sorafenib, TEM, trofosamid, tymozyna α1, VIC, WR-2721), Badania kliniczne fazy III dla czerniaka z przerzutami (ABI-007, Allovectin, bevacizumab, DTIC, IPI, KAR, M-Vax, oblimersen, OncoVEXGM-CSF, PAC, RG7204, sorafenib, STA-4783, szczepionka GSK 2132231A, tasisulam, TMZ, tremelimumab)	22 RCT (bd)	U pacjentów, którzy nie mogą być włączeni do nowych badań klinicznych, CTH zapewnia przemijającą skuteczność kliniczną. Obiecujące wyniki przedstawiają badania dotyczące terapii ukierunkowanych molekularnie dla nosicieli mutacji BRAF V600E lub c-Kit, jak i terapii ukierunkowanych przeciwko kluczowym molekułom związanym z mechanizmem choroby, jak CTLA4 (tremelimumab, IPI).

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Hamm 2008 [233]	Porównanie skuteczności biologicznej CTH (bioCTH, CTH ± IFN ± IL-2) vs CTH w zaawansowanym czerniaku z przerzutami	MEDLINE (1985–3 tydzień kwietnia 2007); EMBASE (1980–17 tydzień 2007); CANCERLIT (1985–10.2002); baza danych Cochrane Systematic Reviews (2007, wydanie 1) Cochrane Central Register of Controlled Trials (2007, wydanie 2) Metaanaliza	CIS + VIN + DTIC vs CIS + VIN + DTIC + IFN + IL-2 CIS + WID vs CIS + WID + IFN + IL-2 CIS + KAM + DTIC + TAM vs CIS + KAM + DTIC + TAM + IFN + IL-2 CIS + DTIC ± KAM vs CIS + DTIC ± KAM + IFN + IL-2 CIS + VIN + DTIC vs CIS + DTIC + IFN + IL-2 CIS + DTIC + TAM vs CIS + DTIC + TAM + IFN + IL-2, CIS + DTIC + IFN vs CIS + DTIC + IFN + IL-2, DTIC + IFN vs DTIC + IFN + IL-2, CIS + IFN + IL-2 vs IFN + IL-2	9 RCT (1752)	BioCTH w porównaniu z CTH przynosi istotną statystycznie korzyść względem odpowiedzi na leczenie, ale nie wykazuje przewagi nad CTH względem OS i PFS. Ze względu na ograniczone korzyści kliniczne, bioCTH nie może być rekomendowana w leczeniu czerniaka z przerzutami
Hernberg 1999 [234]	Ocena skuteczności IFN-α w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym czerniaka rozszianego ^a	Medline, NCI, Schering-Plough, Hoffmann-La Roche Metaanaliza	<ul style="list-style-type: none"> • Ramię IFN-α: IFN-α, IFN-α + DTIC, IFN-α + IL-2, IFN-α + WID, IFN-α + CIS + IL-2, IFN-α + DTIC + TAM, IFN-α + IL-2 + BCDT, • Ramię bez IFN-α: DTIC, IL-2, WID, CIS + rIL-2, DTIC + TAM, BCDT 	11 RCT (1164)	Wykazano, że włączenie IFN-α do schematu leczenia czerniaka rozszianego skutkuje zwiększeniem poziomu odpowiedzi na leczenie jak i przedłuża okres przeżycia pacjentów z czerniakiem rozszianym
Ives 2007 [235]	Porównanie skuteczności bioCTH (CTH + IFN-α ± IL-2) i CTH	Cochrane Library, MEDLINE, Embase, LILACS, Pubmed, Web of Science, ASCO Metaanaliza	CTH (DTIC, aranoza, CIS, WID) + IFN-α2a/IFN-α2b ± IL-2 vs CTH (CIS, DTIC, KAM, VIN) + IFN-α/ IFN-α2b vs CTH	18 RCT (2621)	Wyniki metaanalizy wykazały, iż bioCTH w porównaniu z CTH statystycznie zniżyło odsetki odpowiedzi na leczenie. Korzyść względem odsetków odpowiedzi na leczenie nie przekłada się jednak na statystycznie istotne wydłużenie OS u pacjentów przyjmujących bioCTH
Jiang 2014a [236]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DTIC w monoterapii i w skojarzeniu stosowanych u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem	Cochrane Library, MEDLINE, EBSCO, EMBASE, Ovid, CNKI, CBMDisc (2003–2013) Metaanaliza	DTIC ± PLC vs DTIC + (bosentan, oblimersen sodium, sorafenib, selumetinib, IPI, intetumumab, endostar)	9 RCT (2481)	Schematy oparte na DTIC wykazują przewagę nad DTIC w monoterapii względem OS i 1-roczych przeżyć, ale jednocześnie ich stosowanie wiąże się ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka występowania AE

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Jiang 2014b [237]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TMZ w monoterapii i w skojarzeniu, stosowanych u pacjentów z czerniakiem	Cochrane Library, MEDLINE, EBSCO, EMBASE, Ovid Metaanaliza	TMZ vs TMZ + lomegunatrib TMZ vs TMZ + IFN- α , TMZ vs TMZ + CIS, TMZ vs TMZ + talidomid TMZ vs TMZ + docetaksel vs TMZ + CIS	5 RCT (703)	Schematy oparte na TMZ wykazują przewagę nad TMZ w monoterapii względem ORR. Pomiedzy porównywanymi interwencjami nie występują istotne statystycznie różnice względem 1-rocnych przeżyć, OS oraz AE
Lee 2000 [238]	Ocena skuteczności (przeżycia) stosowania różnych terapii leczenia uogólnionego czerniaka w stadium IV	PubMed, Medline (1974–1999) Metaanaliza	Aktynomycyna D, BCG, BLEO, CP, CHL, CYF, cymetydyna, DTIC, docetaksel, fotemustyna, 5-fluorouracyl, histamina, HXU, IFN β , IFN- α 2b, imidazol, KAM, komórki LAK, lewamizol, LOM, melfalan, rIFN- α 2, rIFN γ , TAM, VIC, VIN, WIN (interwencje występowały w monoterapii lub /i w skojarzeniu)	83 (6322)	Wszystkie przebadane opcje terapeutyczne dają przybliżoną medianę przeżycia (względem czasu diagnozy) na poziomie 8,9 mies. Wyniki z badania III fazy dot. szczepionki i schematu DTIC + CIS + KAM + TAM dają obiecujące wyniki w zakresie mediany przeżycia i długotrwałej przeżywalności
Lui 2007 [239]	Ocena skuteczności DTIC względem różnych leków w monoterapii lub w schematach CTH lub bioCTH w leczeniu czerniaka skóry w stadium III lub IV	MEDLINE (1966–01.2006), EMBASE (1980–2006), CINAHL (1982–2006), Cochrane Library Metaanaliza	DTIC vs różne leki w monoterapii oraz w skojarzeniu (BCG, BLEO, CIS, CP, daktynomycyna, DTIC, EPI, IFN, IFN- α 2b, KAM, nitrozometylomocznik, TAM, TEM, VIC, VIN, WID), DTIC + (aktynomycyna D vs BCG, CIS, CHL, CYF, HXU, KAR, razoksan, IL, IFN- α 2a, IFN- α 2b, KAM, lomustyna, semustyna, TAM, VIC, VIN, WID) vs (BCG, BLEO, CHL, CIS, CP, CYF, DTIC, ICRF, HXU, IL, IFN- α , IFN- α 2b, KAM, KAR, lomustyna, PRO, TAM, VIC, VIN, WID)	48 RCT (7135)	Wyniki analizy nie potwierdziły przewagi różnych schematów CTH i bioCTH nad DTIC. Jedynie dodanie IFN do monoterapii DTIC zwiększało odsetek odpowiedzi, ale nie miało znaczącego wpływu na przedłużenie przeżywalności
Ma 2013 [240]	Ocena bezpieczeństwa IPI, WEM, IFN- α 2b, DTIC, IL-2 stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register (01.01.1980–01.06.2012) Analiza jakościowa	IPI, WEM, IFN- α 2b, DTIC, IL-2	32 RCT (5802)	Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono iż poszczególne opcje terapeutyczne wiążą się z występowaniem: <ul style="list-style-type: none"> • DTIC: zwiększona toksyczność wobec dróg oddechowych, duszność, • IPI: zwiększona liczba przypadków biegunki i zapalenia okrężnicy, • IFN-α2b: depresja, • IL-2: podciśnienie i skąpomocz, • WEM: rogowiak kolczystokomórkowy i rak płaskonabłonkowy

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Minkis 2013 [241]	Ocena bezpieczeństwa stosowania IPI	PubMed (01.1998–07.2011), ASCO (2004–2011) Metaanaliza	IPI vs IPI + DTIC IPI + gp100 vs gp100 IPI + steroidy IPI + DTIC vs DTIC	5 RCT (1431) (łącznie włączono 9 RCT, które dotyczyły również stosowania IPI w innych nowotworach)	Analiza wykazała istnienie znaczącego ryzyka wystąpienia wysypki przy przyjmowaniu IPI. Ta dolegliwość jest niezależna od typu analizowanego nowotworu, jak i dawkowania IPI
Quirt 2007 [242]	Ocena skuteczności TMZ w leczeniu czerniaka rozsianego	MEDLINE, EMBASE, Cochrane L brary (1980–2005), ASCO (1996–2005) Analiza jakościowa	TMZ vs DTIC, TMZ vs TMZ + DTIC, TMZ + IFN vs TMZ + talidomid	5 RCT (959), 15 nRCT (593)	TMZ i DTIC wykazują porównywalny poziom skuteczności (odpowiedź na leczenie, OS) oraz bezpieczeństwa. Autorzy wskazują na dodatkową zaletę TMZ jaką jest forma doustna leku przekraczająca barierę krew-mózg
Sasse 2007 [243]	Porównanie skuteczności CTH i immunoCTH w leczeniu zaawansowanego czerniaka z przerzutami	Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (2003–01.2006), EMBASE (2003–07.2005), LILACS (1982–02.2006) Metaanaliza	CIS + KAM + DTIC + TAM vs CIS + KAM + DTIC + TAM + IFN + IL-2 DTIC vs DTIC + IFN- α , CIS + VIN + DTIC vs CIS + VIN + DTIC + IFN + IL-2, DTIC vs DTIC + IFN vs DTIC + TAM vs DTIC + IFN + TAM, DTIC vs DTIC + IFN vs DTIC + TAM vs DTIC + TAM, CIS + KAM + DTIC vs CIS + KAM + DTIC + IFN + IL-2, TMZ vs TMZ + IFN, CIS + WID vs CIS + WID + IFN + IL-2	18 RCT (2625)	Brak jasnych dowodów na to, iż immunoCTH wpływa na poprawę przeżycia u pacjentów z czerniakiem przerzutowym. ImmunoCTH nie powinna być zalecana w rutynowej praktyce leczenia czerniaka
Tan 2015 [244]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEMBR w leczeniu zaawansowanego czerniaka.	PubMed (07.2013–12.2014, włączano badania opublikowane elektronicznie do 28.12.2014), clinicaltrials.gov Przegląd systematyczny	PEMBR	31 (bd)	W porównaniu do innych leków immunoterapeutycznych zatwierdzonych w leczeniu przerzutowego czerniaka, PEMBR wydaje się mieć lepszy profil zdarzeń niepożądanych (tj. mniejszą częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych). A ponadto pod względem klinicznym wydaje się być dobrze tolerowany nawet wśród pacjentów którzy ulegli progresji po terapii IPI czy inhibitorami BRAF.

ASCO – American Society of Clinical Oncology, BCDT – schemat: KAM + CIS + DTIC + TAM, bd – brak danych, BLEO – bleomycyna, BCG – bacillus Calmette-Guerin, CIS – cis platyna, CHL – chlorpromazylna, CP – Corynebacterium parvum, CYF – cyklofosfamid, DET – detorubicyna (ang. detorubicin), EPI – epirubicyna, ESMO – European Society for Medical Oncology, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. Granulocyte-Colony Stimulating Factor), GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor), HXU – hydroksymocznik, KAM – karmustyna, KAR – karboplatyna, komórki LAK (ang. lymphokine-activated killer cell) – komórki NK aktywowane limfokiną, LOM – lomustyna, nIFN- α – naturalny interferon alfa, PAC – paklitaksel, PRO – prokarbazyna, rIFN- α – rekombinowany interferon alfa 2b, szczepionka DC – szczepionka autologiczna na bazie komórek dendrytycznych (ang. Autologous peptide-loaded dendritic cell vaccination), TAM – tamoksyfen, TMZ – temozolomid, VIC – winkrystyna, VIN – winblastyna, WID – windezylna;

a) W przeglądzie uwzględniono również analizę dla pacjentów z rakiem nerki.

b) Zestawienie wyników analiz bezpieczeństwa.

21.11. Badania w toku

Tabela 131.
Zestawienie badań w toku dotyczących pembrolizumabu w terapii czerniaka

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
NCT02083484 (MK-3475-030) [245]	Brak danych	Rozszerzony dostęp (expanded access)	Pacjenci ≥ 12 roku życia z nieoperacyjnym (stadium III) lub przerzutowym czerniakiem, u których choroba uległa progresji po zastosowaniu IPI lub są oporni na leczenie nim (≥ 2 linii leczenia).	Brak danych	PEMB			Marzec 2014/brak danych (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02303990 (I faza) [246]	Brak danych	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym rakiem (stadium IV), u których kuracja anty-PD-1 nie powiodła się (pacjenci z czerniakiem i NDRP) lub u których choroba uległa progresji po zastosowaniu przynajmniej jednej kuracji leczenia ogólnoustrojowego (pacjenci z rakiem sutka, trzustki).	70	PEMBR + RTH			Luty 2015/Luty 2017 ^a (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)
NCT02009449, AM0010-001 (faza I) [247]	nRCT, jednoramienne, O	W trakcie rekrutacji	Pełnoletni pacjenci (≥ 18 lat) z histologicznie i cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym guzem litym uprzednio nieskutecznie leczeni chemioterapią.	135	PEMBR + AM0010	AM0010 + inne leki ^b		Listopad 2013 / Grudzień 2015 (ARMO BioSciences)
NCT02112032 (I faza) [248]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieoperacyjnym stadium III lub IV czerniaka z wykluczeniem czerniaka tęczówki (pacjenci mogli otrzymywać wcześniej do 3 terapii ogólnoustrojowych, mogą być nieleczeni wcześniej IPI lub oporni na leczenie nim).	32	PEMBR + PegIFN-2b (SI, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co tydzień)	PEMBR + PegIFN-2b (SI, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co tydzień)	PEMBR + PegIFN-2b (SI, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co tydzień)	Sierpień 2014/Grudzień 2015 (Hassane M. Zarour, MD)
NCT01295827 MK-3475-001/KEYNOTE-001 (I faza) [123]	nRCT (części A, C, D), RCT (części B, E, F), O	Zakończona rekrutacja	<p>Pacjenci ≥ 18 z postępującym zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym guzem.</p> <p>W części:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – pacjenci z czerniakiem, każdego typu rakiem, postępującą przerzutową chorobą, postępującą zaawansowaną miejscowo chorobą, którą nie leczy się terapią umiejscowioną, • B, D – pacjenci z czerniakiem, • C, E – pacjenci z NDRP, • F – pacjenci z NDRP w stadium IV z ekspresją PD-L1, <p>Pacjenci z czerniakiem mogą być nieleczeni wcześniej IPI lub oporni na leczenie nim (≥ 1 linii leczenia).</p>	1260	PEMBR w różnych dawkach (1, 3, 10 mg/kg)			Marzec 2011/Lipiec 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
NCT01840579 MK-3475-011/KEYNOTE-011 (I faza) [249]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 20 roku życia z: • litym guzem, chorobą ulegającą progresji z przerzutami lub w zaawansowanym stadium, nieskłonni do terapii miejscowej, • NDRP stadium IIIB/IV.	30	PEMBR (niska dawka/wysoka dawka)			Kwiecień 2013/Czerwiec 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02054806 MK-3475-028/KEYNOTE-28 (I faza) [250]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym litym guzem, który ulega progresji po zastosowaniu standardowej terapii lub dla którego nie ma dostępnej standardowej terapii leczniczej (≥ 1 linii leczenia).	440		PEMB		Luty 2014/Kwiecień 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02179918 KEYNOTE-0036 (I faza) [251]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym lub przerzutowym litym guzem, który ulega progresji po zastosowaniu standardowej terapii lub dla którego nie ma dostępnej standardowej terapii leczniczej.	45		PEMBR + PF-05082566		Sierpień 2014/Maj 2017 (Pfizer)
NCT02180061 MK-3475-041 (I faza) [252]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 20 roku życia z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium III,IV) czerniakiem, nie skłonni do terapii miejscowej.	35		PEMB		Lipiec 2014/Marzec 2017 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02298959 (I faza) [253]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami. Pacjenci z : • Nawracającym: rakiem okrężnicy, czerniakiem, rakiem jajnika, rakiem zarodkowym jajnika, rakiem odbytu, rakiem nerkowokomórkowym (rakiem nerek), Stadium III raka nerkowokomórkowego (raka nerek), Stadium IIIA: raka okrężnicy, raka jajnika, raka zarodkowego jajnika, raka odbytu, czerniaka skóry, Stadium IIIB: raka okrężnicy, raka jajnika, raka zarodkowego jajnika, raka odbytu, czerniaka skóry, Stadium IIIC: raka okrężnicy, raka jajnika, raka zarodkowego jajnika, raka odbytu, czerniaka skóry, Stadium IV: Raka jajnika, raka zarodkowego jajnika, raka nerkowokomórkowego (raka nerek), czerniaka skóry, Stadium IVA: raka okrężnicy, raka odbytu, Stadium IVB: raka okrężnicy, raka odbytu.	36		PEMBR + Ziv-Aflibercept		Marzec 2015/Styczeń 2016 ^a (National Cancer Institute (NCI))
NCT02130466 MK-3475-022/KEYNOTE-022 (I, II faza) [254]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieoperacyjnym (stadium III) lub przerzutowym (stadium IV) czerniakiem (mutacja BRAF dodatnia lub mutacja BRAF ujemna typ dziki); Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieoperacyjnym (stadium III) lub przerzutowym (stadium IV) czerniakiem (mutacja BRAF dodatnia);	177	PEMBR + D AB + TRA	PEMBR + DAB	PEMBR + TRA	Maj 2014/Wrzesień 2017 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
					PEMBR + DAB + TRA	placebo + DAB + TR A		

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramie badania			Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
NCT02089685 MK-3475-029/KEYNOTE-29 (I, II faza) [255]	RCT, O (faza II)	W trakcie rekrutacji	Faza I: Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem (≤ 1 linii leczenia) lub rakiem nerkowo komórkowym (rakiem nerki ≥ 1 linii leczenia) Faza II: Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem (≤ 1 linii leczenia)	343	PEMBR + PegIFN-2b, PEMBR + IPI			Marzec 2014/Styczeń 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02178722 MK-3475-037/KEYNOTE-037 (I, II faza) [256]	RCT, Z (II faza)	W trakcie rekrutacji	I faza: Pacjenci ≥ 18 roku życia z różnymi zaawansowanymi lub przerzutowymi łagodnymi guzami (NDRP, czerniakiem, rakiem komórek przejściowych pęcherza, rakiem nerkowokomórkowym, potrójnie negatywnym rakiem sutka, gruczolakorakiem śluzówki macicy lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi), ≥ 2 linii leczenia; II faza: Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym NDRP w stadium IIIB/IV lub z NDRP nawracającym, z ujemną mutacją EGFR typ dz ki i fuzją EML4/ALK, 2 linia leczenia;	120	PEMBR + INCB024360			Czerwiec 2014/Listopad 2017 (Incyte Corporation)
NCT02263508 (EudraCT: 2014-000185-22) (I, II faza) [257]	RCT, O (II faza)	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z czerniakiem stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b lub IVM1c, dla których operacja chirurgiczna nie jest zalecana, nie przyjmujący wcześniej przeciwnowotworowej terapii ogólnoustrojowej (chemioterapii, immunoterapii i terapii celowanej).	680	Faza I: PEMBR + T-VEC Faza II: Część 1.: PEMBR + T-VEC Część 2.: Nie prowadzono			Grudzień 2014/Luty 2023 (Amgen)
NCT02085070 (II faza) [258]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym czerniakiem lub NDRP (stadium IV; z ekspresją PD-L1) z nieleczonymi przerzutami do mózgu.	64	PEMB			Marzec 2014/Grudzień 2018 (Yale University)
NCT01704287 KEYNOTE-002 (EudraCT:2012-003030-17) (II faza) [259]	RCT, Z	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieoperacyjnym lub przerzutowym (stadium III,IV) czerniakiem, nieskłonni do terapii miejscowej, oporni na IPI, pacjenci z mutacją genu BRAF leczeni wcześniej WEM, DAB lub zatwierdzonymi inhibitorami genu BRAF i/lub białka MEK, (≥ 2 linii leczenia).	510	PEMBR (niska dawka)	PEMB(wysoka dawka)	KP + PAK lub PAK lub DAK lub TEM	Listopad 2012/Styczeń 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02318771, 14P.524, 2014-085 (I faza) [260]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z uogólnionym lub nawracającym czerniakiem, rakiem głowy i szyi, rakiem nerki, niedrobnokomórkowym rakiem płuc.	40	RTH + PEMBR (różne dawki RT)	PEMBR + RTH + PEMBR (różne dawki RT)		Luty 2015/Styczeń 2020 ^a (Thomas Jefferson University)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
NCT02407171, 1411014879 (II faza) [261]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z zaawansowanym i uogólnionym czerniakiem, nowozdiagnozowanym i nieleczonym lub postępującym mimo wcześniejszych terapii. Badanie również włącza pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.	60	PEMBR + RTH			Marzec 2015 / Grudzień 2018 (Yale University)
NCT02432963, 15002, NCI-2015-00653, 15002 (I faza) [262]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z zaawansowanym i nieoperacyjnym guzem litym po co najmniej nieskutecznej \geq 1 linii leczenia standardowego.	12	PEMBR + p53MVA			Październik 2015/ Październik 2016 ^a (City of Hope Medical Center)
NCT02437136, SNDX-275-0601 (I i II faza) [263]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z nieoperacyjnym lub uogólnionym czerniakiem uprzednio leczeni PD lub inhibitorem BRAF.	175	PEMBR + entinostat			Lipiec 2015 / Październik 2019 (Syndax Pharmaceuticals)
NCT01866319 MK-3475-006/KEYNOTE-006 (EudraCT:2012-004907-10) (III faza) [264]	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci \geq 18 roku życia z nieoperacyjnym (stadium III) lub przerzutowym czerniakiem, nie skłonni do terapii miejscowej (z wyłączeniem czerniaka tęczówki lub gałki ocznej), pacjenci nie leczeni wcześniej żadną (pacjenci 1 linii) lub jedną (pacjenci 2 linii) terapią ogólnoustrojową z wykluczeniem terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej.	645	PEMBR (10 mg i.v. co 2 tyg.)	PEMBR (10 mg i.v. co 3 tyg.)	IPI (3 mg/kg mc. i.v. co 3 tyg.)	Sierpień 2013/Marzec 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02452424 (I i II faza) [265]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z czerniakiem w III stadium leczenia uprzednio lub nie inhibitorem BRAF/MEK oraz pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem jajnika, piersi, płaskonabłonkowym głowy i szyi, pęcherza, żołądka lub gruczolakorakiem przewodowym trzustki nie leczeni uprzednio PD.	400	PEMBR + PL 3397			Czerwiec 2015/Lipiec 2019 (Plexxikon)
NCT02475213 (I faza) [266]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi lub niedrobnokomórkowym rakiem płuc.	75	PEMBR + MGA271			Czerwiec 2015/Czerwiec 2020 (MacroGenics)
NCT02500576 (II faza) [267]	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z przerzutowym czerniakiem, czerniakiem stadium III z przerzutami tranzytowymi, podskórnymi lub do regionalnych węzłów chłonnych.	36	PEMBR + cyklofosfamid + Mesna + wysoka /niska dawka IL-2 + TIL			Sierpień 2015/Sierpień 2020 ^a (M.D. Anderson Cancer Center)
NCT02493361 (II faza) [268]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci \geq 18 roku życia z postępującym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, nienadającym się do leczenia miejscowego.	41	PEMBR + pIL-12			Lipiec 2015/Marzec 2018 (Alain Algazi)
NCT02501096 (I, II faza) [269]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Ib faza: Pacjenci \geq 18 roku życia z przerzutowym litym guzem, który ulega progresji po zastosowaniu standardowej terapii lub dla którego nie ma dostępnej standardowej terapii leczniczej (\geq 1 linii leczenia).	150	PEMBR + lenvatinib			Lipiec 2015/Październik 2017 (Eisai Inc.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
			II faza: Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP, rakiem nerkowokomórkowym, rakiem endometrium, rakiem urotelialnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, czerniakiem, 2 linia leczenia;					
			I faza: Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym litym guzem, który ulega progresji po zastosowaniu standardowej terapii lub jako leczenie początkowe.					
NCT02452424 (I, II faza) [270]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	II faza: Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym czerniakiem, NDRP, rakiem jajnika, potrójnie negatywnym rakiem sutki, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem pęcherza, gruczolakorakiem przewodów trzustkowych, rakiem żołądka, pacjenci z guzami innymi niż czerniak nie mogli być wcześniej leczeni inhibitorami anty PD1/PDL1;	400	PEMBR + PLX3397			Czerwiec 2015/Lipiec 2019 (Plexikon)

a) Szacowana data zakończenia zbierania danych dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego (ang. *estimated primary completion date*),

b) Inne leki tj. paklitaksel/docetaksel i karboplatyna lub cisplatyna, FOLFOX (oksaliplatyna/leukoworyna/5-fluorouracil), gemcytabina/nab-paklitaksel, kapecytabina, pazopanib, paklitaksel.

TIL – ang. Tumor Infiltrating Lymphocytes

21.12. Badania wykluczone

21.12.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 132.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Hersey 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne	[271]
2.	Mahoney 2015b	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny)	[272]
3.	Manusow 2014	METODYKA	Opis przypadku	[273]
4.	Teulings 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny)	[274]
5.	Vujic 2015	POPULACJA	Onkologiczni pacjenci z różnymi rozpoznaniami z dwóch nieokreślonych badań klinicznych.	[275]
6.	Bagcchi 2014	INNE	Komentarz do badania Robert 2014	[276]
7.	Brak autorów, 2015	INNE	Komentarz do badania Robert 2015	[277]
8.	Burki 2015	INNE	Komentarz do badania Robert 2015	[278]

21.12.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

Tabela 133.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie do porównania pośredniego)

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Albarell 2015	METODYKA	Analiza retrospektywna	[279]
2.	Carra 2012	METODYKA	Badanie nierandomizowane	[280]
3.	Crosby 2000	METODYKA	Opracowanie wtórne	[281]
4.	Culos 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne	[282]
5.	Culver 2011	METODYKA	Opracowanie wtórne	[283]
6.	Dequen 2012	METODYKA	Opracowanie wtórne	[227]
7.	Feng 2012	METODYKA	Analiza retrospektywna	[284]
8.	Flaherty 2014a	METODYKA	Opracowanie wtórne	[32]
9.	Heakal 2011	METODYKA	Opracowanie wtórne	[285]
10.	Huncharek 2001	METODYKA	Opracowanie wtórne	[286]
11.	Jiang 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	[236]
12.	Kaufman 1978	METODYKA	Badanie nierandomizowane	[287]
13.	Kim 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	[288]
14.	Kotapati 2012	METODYKA	Opracowanie wtórne	[289]
15.	Kuhbock 1978	METODYKA	Badanie nierandomizowane	[290]
16.	Lui 2007	METODYKA	Opracowanie wtórne	[239]
17.	Luke 2015	METODYKA	Badanie nierandomizowane	[291]
18.	Lutzky 2009	METODYKA	Opracowanie wtórne	[292]

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
19.	Minkis 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne	[241]
20.	Mulder 1994	METODYKA	Badanie nierandomizowne	[293]
21.	O'Day 2009	METODYKA	Opracowanie wtórne	[294]
22.	Srivastava	METODYKA	Opracowanie wtórne	[295]
23.	Teimouri 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne	[296]
24.	Thompson 2012	METODYKA	Analiza retrospektywna	[297]
25.	Trinh 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne	[298]
26.	Verschraegen 2012	METODYKA	Opracowanie wtórne	[299]
27.	Carter 1976	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	[300]
28.	Carvayal 2013	POPULACJA	Pacjenci z czerniakiem tęczówki	[301]
29.	Carvayal 2014	POPULACJA	Pacjenci z czerniakiem tęczówki	[302]
30.	Chiarion-Sileni 2001	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[303]
31.	Clunie 1980	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	[304]
32.	Eyre 1982	POPULACJA	Pacjenci z giejakiem złośliwym	[305]
33.	Flaherty 2012	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[306]
34.	Grippe 2014	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	[307]
35.	Hamid 2011	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	[308]
36.	Hodi 2013	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[309]
37.	Jackson 2011	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[310]
38.	Marshall 2012	POPULACJA	Pacjenci z czerniakiem tęczówki	[311]
39.	Robert 2012	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni	[312]
40.	Robinson 2012	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[313]
41.	Ron 2008	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[314]
42.	Sacco 2013	POPULACJA	Pacjenci z czerniakiem tęczówki	[315]
43.	Saxman 1999	POPULACJA	Brak informacji o linii leczenia	[316]
44.	Schadendorf 2014a	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[317]
45.	Thompson 1992	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[318]
46.	Weber 2008	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[319]
47.	Weber 2011	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[320]
48.	Chiarion-Sileni 2011	INTERWENCJA	DTIC stosowana w skojarzeniu z cisplatyną oraz IL-2	[321]
49.	Vuoristo 2003	INTERWENCJA	DTIC stosowana w skojarzeniu z IFN α lub z IFN-2b	[322]
50.	Aamdal 2002	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs fotemustyna	[323]
51.	Agarwala 2014	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[324]
52.	Ascierto 2015	KOMPARATOR	Porównanie WEM vs WEM + COB	[325]
53.	Avril 2004	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs fotemustyna	[326]
54.	Babovic 2008	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + karboplatyna	[327]
55.	Bajetta 1992	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN α -2a	[328]
56.	Bajetta 1994	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN α -2a (2 dawki)	[329]
57.	Bedikian 2006	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + oblimersen	[330]
58.	Bedikian 2011a	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DHA-PAC	[331]
59.	Bedikian 2011b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + oblimersen	[332]
60.	Bedikian 2014	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + oblimersen	[333]

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
61.	Bellet 1976	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs winkrystyna	[334]
62.	Brak autora	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs niwolumab	[335]
63.	Buzaid 1993	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + cisplatyna + winblastyna	[336]
64.	Calvo 2011	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + lenwatinib	[337]
65.	Chapman 1999	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs schemat Dartmouth (DTIC + cisplatyna)	[338]
66.	Chauvergne 1982	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + detorubicyna	[339]
67.	Chiarion-Sileni 2003	KOMPARATOR	Porównanie CTH vs Bio-CTH	[340]
68.	Coates 1993	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + rIFN	[341]
69.	Cocconi 1989	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + tamoksyfen	[342]
70.	Cocconi 1992	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + tamoksyfen	[343]
71.	Comella 2006	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + fotemustyna vs DTIC + IFN	[344]
72.	Costanza 1976	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs triazeno imidazolu-karboksyamid	[345]
73.	Costanza 1977	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs CCNU vs DTIC + CCNU	[346]
74.	Collichio 2014	KOMPARATOR	Porównanie IPI vs IPI + T-VEC	[347]
75.	Cui 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + endostatyna	[348]
76.	Daponte 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + fotemustyna vs DTIC + IFNA2b	[349]
77.	Del Vecchio 2013a	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[350]
78.	Del Vecchio 2013b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[351]
79.	Downey 2007	KOMPARATOR	Porównanie IPI vs IPI + szczepionka	[352]
80.	Falkson 1991	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN	[353]
81.	Falkson 1995	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN	[354]
82.	Falkson 1996	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN α -2b vs DTIC + tamoksyfen	[355]
83.	Falkson 1998	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + tamoksyfen vs DTIC + IFN vs DTIC + tamoksyfen + IFN	[356]
84.	Flaherty 2014b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs binimetyn b	[357]
85.	Galvez 1991	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + rIFNA2b	[358]
86.	Gough 1978	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + <i>C.parvum</i>	[359]
87.	Grob 2013b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[360]
88.	Guo 2012b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs rh-endostatyna	[361]
89.	Hauschild 2002	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs fotemustyna	[362]
90.	Hersh 2010	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[363]
91.	Hersh 2012	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[364]
92.	Hersh 2014	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[365]
93.	Hill 1979	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC w skojarzeniu	[366]
94.	Hillner 2000	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[367]
95.	Hoos 2008	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + budenozynid	[368]
96.	Kefford 2008	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + bosentan	[369]
97.	Kefford 2010	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + bosentan	[370]
98.	Kefford 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[371]
99.	Kiebert 2003	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[372]
100.	Kirkwood 2005	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + oblimersen	[373]

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
101.	Larkin 2014	KOMPARATOR	Porównanie WEM + PLC vs WEM + cobimetynib	[374]
102.	Lebbe 2010	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + oblimersen	[375]
103.	Lopez 1984	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + epirubicyna	[376]
104.	Loquai 2009	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs przeciwciężko CNTO 95	[377]
105.	Luikart 1982	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs winblastyna + bleomycyna + cisplatyna	[378]
106.	Luikart 1984	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs winblastyna + bleomycyna + cisplatyna	[379]
107.	Maio 2009	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + budenozynid	[380]
108.	Maio 2013b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + lenwatinib	[381]
109.	McDermott 2008	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + solumetynib	[382]
110.	Middleton 1999	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[383]
111.	Middleton 2000a	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[384]
112.	Middleton 2007	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs immunoterapia (IL-2, IFN)	[385]
113.	Middleton 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + solumetynib	[386]
114.	Millward 2004	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + oblimersen	[387]
115.	Moon 1975	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs BCNU + winkrystyna	[388]
116.	O'Day 2011	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + intetumumab vs intetumumab	[389]
117.	Patel 2008	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[390]
118.	Patel 2011	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs TMZ	[391]
119.	Petrella 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs rIL21	[392]
120.	Postow 2015	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + NIV	[393]
121.	Ramseur 1978	KOMPARATOR	Porównanie schemat immunoCTH vs schemat nieimmunoCTH	[394]
122.	R bas 2008	KOMPARATOR	Porównanie DTIC lub TMZ vs tremelimumab	[395]
123.	R bas 2011	KOMPARATOR	Porównanie DTIC lub TMZ vs tremelimumab	[396]
124.	R bas 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC lub PAC vs tremelimumab	[397]
125.	Richards 2002	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + alovectin	[398]
126.	Ridolfi 2008	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + budenozynid	[399]
127.	Riker 2014	KOMPARATOR	Porównanie IPI vs IPI + dorgenmeltucel-L	[400]
128.	Ringborg 1989	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + windezyna	[401]
129.	Robert 2013a	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[402]
130.	Robert 2013b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC + PLC vs DTIC + selumetynib	[403]
131.	Robert 2013c	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs niwolumab	[404]
132.	Robert 2015c	KOMPARATOR	Porównanie WEM vs DAB + TRA	[405]
133.	Schadendorf 2006	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + szczepionka DC	[406]
134.	Schadendorf 2014b	KOMPARATOR	Porównanie CTH (DTIC lub PAC) vs trametynib	[407]
135.	Sertoli 1992	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN α 2a	[408]
136.	Testori 2008	KOMPARATOR	Porównanie CTH (DTIC, TMZ, IL-2, resection) vs vitespen	[409]
137.	Testori 2013	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs nab-PAC	[410]
138.	Veronesi 1984	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + bacillus vs DTIC + <i>C.parvum</i>	[411]
139.	Wang 2009	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + budezonid	[412]
140.	Weber 2009a	KOMPARATOR	Porównanie IPI + PLC vs IPI + budezonid	[413]

Lp	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
141.	Weber 2009b	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + oligonukleotyd vs oligonukleotyd	[414]
142.	Young 2001	KOMPARATOR	Porównanie DTIC vs DTIC + IFN α	[415]
143.	Weber 2010	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty dotyczące farmakokinetyki opcji terapeutycznych	[416]
144.	Weber 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty dotyczące farmakokinetyki opcji terapeutycznych; brak punktów końcowych dotyczących OS i/lub PFS	[417]
145.	Baselga 2015	INNE	Komentarz do badania	[277]
146.	Middleton 2000b	INNE	Errata do publikacji Middleton 2000a	[418]
147.	Sertoli 2007	INNE	Errata do pełnej publikacji	[419]